



## TESIS DOCTORAL

# ESTUDIO DEL ORIGEN DE LAS GLÁNDULAS PARATIROIDES EN EMBRIONES DE RATA

*Trabajo de investigación presentado por:*

**María José Clements Domínguez**

Directores:

*Dra. Olga Roda Murillo*

*Dra. Susana García Gómez*

*Dr. Indalecio Sánchez-Montesinos García*

Editor: Editorial de la Universidad de Granada  
Autor: María José Clements Domínguez  
D.L.: GR 1002-2013  
ISBN: 978-84-9028-504-6



UNIVERSIDAD DE GRANADA

DEPARTAMENTO DE ANATOMIA  
Y EMBRIOLOGIA HUMANA

18071 - GRANADA

OLGA RODA MURILLO, Doctora y Profesora Contratado Doctor del Departamento de Anatomía y Embriología Humana de la Universidad de Granada,

CERTIFICA:

Que el trabajo de investigación “Estudio del origen de las glándulas paratiroides en embriones de rata” presentado para optar al Grado de Doctor, ha sido realizado por la licenciada en Medicina y Cirugía D<sup>a</sup> María José Clements Domínguez bajo nuestra dirección, considerando quien suscribe que reúne todos los requisitos científicos y legales recogidos en la legislación vigente para su lectura y defensa.

Y para que así conste, donde proceda, firmo el presente en Granada a tres de septiembre de 2012.

Fdo.: Olga Roda Murillo



SUSANA GARCÍA GÓMEZ, Doctora y Profesora Contratado Doctor del Departamento de Anatomía y Embriología Humana II de la Universidad Complutense de Madrid,

CERTIFICA:

Que el trabajo de investigación “Estudio del origen de las glándulas paratiroides en embriones de rata” presentado para optar al Grado de Doctor, ha sido realizado por la licenciada en Medicina y Cirugía D<sup>a</sup> María José Clements Domínguez bajo nuestra dirección, considerando quien suscribe que reúne todos los requisitos científicos y legales recogidos en la legislación vigente para su lectura y defensa.

Y para que así conste, donde proceda, firmo el presente en Madrid a tres de septiembre de 2012.

Fdo.: Susana García Gómez



UNIVERSIDAD DE GRANADA  
DEPARTAMENTO DE ANATOMIA  
Y EMBRIOLOGIA HUMANA  
18071 - GRANADA

INDALECIO SÁNCHEZ-MONTESINOS GARCÍA, Doctor y Catedrático de Universidad del Departamento de Anatomía y Embriología Humana de la Universidad de Granada,

CERTIFICA:

Que el trabajo de investigación “Estudio del origen de las glándulas paratiroides en embriones de rata” presentado para optar al Grado de Doctor, ha sido realizado por la licenciada en Medicina y Cirugía D<sup>a</sup> María José Clements Domínguez bajo nuestra dirección, considerando quien suscribe que reúne todos los requisitos científicos y legales recogidos en la legislación vigente para su lectura y defensa.

Y para que así conste, donde proceda, firmo el presente en Granada a tres de septiembre de 2012.

Fdo.: Indalecio Sánchez-Montesinos García

**A**

***Mi familia,***

***Mi padre que siempre me acompaña,***

***Mi madre que siempre me anima,***

***Mi hermana que siempre encuentra momento,***

***Mi marido que siempre me alienta y***

***Mi hijo que siempre me alegra.***

**GRACIAS**

## ***Agradecimientos***

A las Profesoras García Gómez, Roda Murillo y al Profesor Sánchez-Montesinos García por su dirección y por su trabajo incansable, verdadero ejemplo de vocación médica.

Al Departamento de Anatomía y Embriología Humana por abrirnos su puertas y darnos la oportunidad de compartir las tareas de investigación.

A Esperanza Domínguez y a María del Carmen Gálvez por su trabajo en el laboratorio, sin el cual no hubiera sido posible realizar esta tesis doctoral.

Al Profesor D. Juan de Dios García, por haber sabido formar a magníficos discípulos y por haber sido parte fundamental en nuestro aprendizaje en la Anatomía y Embriología Humana.

<b>INDICE</b>	<b>Página</b>
1.- Introducción .....	1
a.- Glándulas paratiroides .....	2
b.- Arcos, surcos y bolsas faríngeas (desarrollo de la cabeza y cuello) .....	2
c.- Evolución histórica .....	4
d.- Las glándulas paratiroides: ¿Origen ectodérmico o endodérmico? .....	10
e.- Estudio morfogénico de las glándulas paratiroides en humanos ....	11
f.- Estudio morfogénico de las glándulas paratiroides en aves (gallus domesticus) .....	12
2.- Hipótesis .....	14
3.- Objetivos .....	16
4.- Material y Métodos .....	18
5.- Observaciones .....	24
Protocolo 1. 11 días .....	25
Protocolo 2. 12 días .....	42
Protocolo 3. 13 días .....	67
Protocolo 4. 14 días .....	78
Protocolo 5. 15 días .....	83
Protocolo 6. 16 días .....	100
Protocolo 7. 17 días .....	113
Protocolo 8. 18 días .....	126
6.- Resultados .....	137
Estadio 11 días .....	138
Estadio 12 días .....	139
Estadio 13 días .....	141
Estadio 14 días .....	143
Estadio 15 días .....	144
Estadio 16 días .....	145
Estadio 17 días .....	146
Estadio 18 días .....	147
Horario morfogénico del desarrollo de las glándulas paratiroides en la rata .....	150
7.- Discusión .....	154
8.- Conclusiones .....	168
9.- Bibliografía .....	170

---

## 1.- INTRODUCCIÓN

---

### **a.- Glándulas paratiroides**

Las glándulas paratiroides son unas formaciones de naturaleza glandular, generalmente cuatro, situadas en el cuello y localizadas en la cara posterior de los polos de la glándula tiroides, dos a cada lado, lo que determina su nombre. Se consideran dos paratiroides superiores y dos inferiores. Pueden existir más de cuatro glándulas, situándose en localizaciones aberrantes o ectópicas, fruto de su desplazamiento a lo largo de su desarrollo. En estos casos suelen encontrarse en el mediastino superior o en el interior de la glándula tiroides. Suelen tener una forma ovalada, con un peso de 30 mg cada una y con un diámetro menor de 8 mm. Su color es variable entre amarillo y rojizo y de consistencia blanda. Tienen una vascularización muy rica, por lo que sangran con mucha facilidad en los actos quirúrgicos. Afortunadamente, se sitúan por fuera de la cápsula de la glándula tiroides, en el espesor de la fascia que forma la celda tiroidea, por lo que es relativamente fácil respetarlas cuando se realiza una tiroidectomía.

Producen la hormona paratiroidea o paratormona que participa en el control de la homeostasis del calcio y fósforo, así como en la fisiología del hueso. El exceso de función de las glándulas paratiroides se conoce como hiperparatiroidismo y suele cursar con elevación de los niveles plasmáticos de calcio y fragilidad ósea, que condiciona una mayor susceptibilidad a padecer fracturas. La función insuficiente de las glándulas paratiroides (hipoparatiroidismo) es mucho menos frecuente, y generalmente se presenta tras una cirugía sobre la glándula tiroides, que conlleva la existencia de hipocalcemia.

### **b.- Arcos, surcos y bolsas faríngeas (desarrollo de la cabeza y cuello)**

La característica más típica del desarrollo de la cabeza y cuello es la formación de los arcos branquiales o arcos faríngeos como se denominan en la actualidad. Se les llamaba branquiales por su similitud con las branquias de los peces; si bien, sólo por su situación en las porciones laterales del cuello sin tener otra identidad ni morfológica ni funcional.

Estos arcos aparecen en el humano en la cuarta y quinta semana del desarrollo y contribuyen en gran medida al aspecto externo característico del embrión a nivel cervical. En un periodo inicial están constituidos por barras de tejido mesenquimal, dispuestos a modo de arcos abiertos dorsalmente, de manera sucesiva en sentido cráneo-caudal, constituyendo la pared anterior de la faringe. De aquí su denominación más acertada de faríngea. Entre arco y arco, es decir, entre convexidad y convexidad de cada uno de los arcos sucesivos se forma lógicamente una grieta de separación tanto en la superficie externa que se denomina hendidura o surco faríngeo, y otra en la superficie interna, a modo de evaginación de la faringe o más propiamente del intestino faríngeo, que recibe el nombre de bolsa faríngea. Por diferentes aspectos concretos del desarrollo de esta región en embriones humanos se forman 6 arcos faríngeos, contando con 4 surcos y 5 bolsas faríngeas. No hay comunicación entre ambas grietas, ya que existe una membrana que lo impide llamada membrana limitante faringo-branquial.

Los arcos faríngeos no sólo contribuyen a la formación del cuello, sino que también desempeñan un importante papel en la formación de la cara. Cada uno de los arcos faríngeos está compuesto por un núcleo central de tejido mesenquimal cubierto por su lado externo por ectodermo y revestido en su superficie interna o faríngea por endodermo. Es decir, el surco faríngeo y todo lo que derive de él será de origen ectodérmico, mientras que la bolsa faríngea y todo lo que derive de ella será de origen endodérmico. Además, la parte central de los arcos recibe un significativo aporte de células de la cresta neural que migran hacia los arcos para constituir, entre otros, los componentes esqueléticos de la cara. El mesodermo original de los arcos forma los músculos de la cara y cuello. De este modo, cada arco se caracteriza por poseer sus propios componentes musculares, con su nervio craneal y, cualquiera que sea el lugar donde migren las células musculares, llevarán con ellas su componente nervioso y arterial. Los derivados branquiales, o mejor faríngeos, comprenden estructuras como la glándula tiroidea, las glándulas paratiroides, el timo y el último cuerpo branquial.

En relación al origen y desarrollo de las glándulas paratiroides en la especie humana hay que atender a las terceras y cuartas bolsas faríngeas y sus respectivos surcos o hendiduras faríngeas, según las teorías y pronunciamientos de los diferentes autores, tal y como recoge la bibliografía al respecto.

### **c.- Evolución histórica**

Es Owen (1862), en un estudio de Anatomía Comparada, el primero que señala la existencia de las glándulas paratiroides al describirlas en el rinoceronte indio: aunque este autor presentó sus hallazgos en 1852, hasta diez años después no fueron publicados por la Sociedad Zoológica de Londres. Unos años antes, Rathke (1826), en un estudio que realizó sobre las hendiduras branquiales de los embriones de aves y mamíferos, casi llegó a alcanzar su conocimiento.

Van a ser por tanto, las glándulas paratiroides, el último de los órganos esenciales de los vertebrados superiores que han sido descritos. Aunque si bien dicha descripción la hizo Sandström (1880 a, b, c) cuando estaba al frente del Departamento de Disección de la Universidad de Upsala, con ilustraciones de dichas glándulas en el perro, gato, buey, caballo, conejo y humano; en realidad las descubrió en 1877 cuando era estudiante de Medicina de dicha Universidad, describiéndolas en un trabajo ya clásico titulado "On a new gland in man and several animals" como "un par de masas glandulares pequeñas, constantes en el hombre y otros mamíferos, siempre en íntimo contacto con el lóbulo lateral del cuerpo tiroideo, de diámetro variable: entre 3 y 15 mm. (6 mm. por término medio), las cuales no presentan unas estructuras como el tiroides en cavidades vesiculares, sino que aparecen como una masa de células epiteliales, situadas en torno a muchos vasos sanguíneos". Tras su descripción, nació la inquietud por el conocimiento de su origen y desarrollo. En este sentido, y tomando como base los iniciales trabajos de Prenant (1894), autores como Groschuff (1896), Jacoby (1896), Soulié y Verdun (1897), Ungerman (1906), Fox (1908) y Grosser (1912) señalan el origen de las glándulas paratiroides III y IV a partir de las terceras y cuartas bolsas branquiales endodérmicas, respectivamente.

Serán Tourneux y Verdun (1897) los que hacen las mejores descripciones sobre el origen de las glándulas paratiroides, afirmando que “surgen de dos pares de primordios, encontrándose generalmente en número de cuatro en embriones de 8 mm. de longitud. Se asocian con el timo, pasan delante del tiroides lateral y se unen firmemente a la pared posterior del tiroides en crecimiento, en el puente de unión de su istmo con los lóbulos laterales”.

A partir de 1915 comienza a estudiarse con más profundidad la morfogénesis de las glándulas paratiroides, destacando en este sentido el trabajo de Kingsbury (1915) en el que el autor señala que “las paratiroides se desarrollan como un engrosamiento del epitelio branquial en la porción dorsal de las bolsas branquiales III y IV respectivamente. El engrosamiento es acompañado y se debe a un “aflojamiento” o “reticulación del epitelio”.

Por otro lado, autores como De Winiwarter (1926), Gerard (1928), y Brewer (1934) consideran, como resultado de sus trabajos, que el tejido paratiroideo tiene un triple origen: a partir de las paredes dorsales de las bolsas faríngeas tercera y cuarta, del último cuerpo branquial y del cuerpo tiroideo e incluso del timo. Estas últimas posibilidades fueron rechazadas por Godwin (1937), señalando que no se forma tejido paratiroideo a partir del tiroides, timo o último cuerpo branquial, aunque dichas formaciones estén muy próximas entre sí.

Las iniciales conclusiones de Kingsbury (1915) son seguidas y ratificadas por autores como Rogers (1929), Woollard (1932), Harrison y Mohn (1932), Weller (1933), que denominaron paratimo a las formaciones que surgen de la tercera bolsa faríngea y paratiroides a las que hacen lo propio de la cuarta bolsa. Politzer y Hahn (1935) reconocieron las zonas paratiroidógenas de las terceras y cuartas bolsas faríngeas.

Norris (1937) establece cinco estadios en relación con la morfogénesis de las glándulas paratiroides, reafirmando la concepción general de que cada

paratiroides surge de un divertículo o saco localizado dorsalmente en cada una de las bolsas faríngeas tercera y cuarta.

Tomando como base los trabajos de Kingsbury (1915), de Weller (1933) y de Norris (1937), prácticamente todos los autores, como Van Dyke (1959), Kayser y cols. (1961), Nevalainen (1969), Hilfer y Brown (1984), Mansberger y Wei (1993), entre otros, se limitan a repetir lo establecido por ellos con muy ligeras matizaciones.

Schrier y Hamilton (1952), tras marcar con partículas de carbón activado las terceras y cuartas hendiduras branquiales, encuentran invariablemente dichas marcas en el timo, paratiroides y en el mesénquima adyacente.

Se afirma, además, la necesidad de una participación ectodérmica en el origen del timo, reconociendo a dicha glándula como de naturaleza ecto-endodérmica (Michelucci, 1961; Cordier y Haumont, 1980).

Se comprueba la existencia de células "C" en el interior de las glándulas paratiroides de perros y conejos (Dubois y Dumont, 1966; Carvalheira y Pearse, 1967; Solcia y Sampietro, 1968; Welsch y Pearse, 1969; Kameda, 1971).

Se encuentra tejido tímico y paratiroideo con una relativa frecuencia en los cuerpos últimobranquiales (Lemez y cols., 1972). En este sentido, Genis (1970), Orts (1986) sostienen que la vertiente dorsal de la cuarta bolsa endodérmica faríngea da origen a las paratiroides IV, incluyendo al último cuerpo branquial en esta región para formar lo que denominan "complejo faringocaudal", también recogido como tal por Chevallier y cols. (1995).

Pearse y Takor (1976) aportan evidencias morfológicas del origen ectodérmico de las glándulas paratiroides en anuros, apuntando también que las glándulas paratiroides en aves son de origen placodial ectodérmico, hechos que ratifica posteriormente Pearse (1990).

Por otro lado, en aves, células derivadas de la cresta neural han sido encontradas en el tejido conectivo de las glándulas paratiroides (Le Lièvre y Le Douarin, 1975; Le Douarin, 1982; Noden, 1983, 1988; Bockman y Kirby, 1984 y 1985). Además, tras la extirpación de la cresta neural en aves (Bockman y Kirby, 1984), las glándulas paratiroides frecuentemente, o no se formaban o aparecían muy disminuidas de tamaño en al menos uno de los lados.

Pearse (1977) estableció la concepción del sistema APUD (amine precursor uptake decarboxylation), poniendo de manifiesto que “las células del sistema APUD que producen péptidos activos como hormonas o como neurotransmisores son todas derivadas de células del ectoblasto neuroendocrinamente programado. Éstas conforman una tercera división (endocrina) del sistema nervioso y sus células actúan como efectores de tercera línea para sostener, modular o ampliar las acciones de las neuronas de las divisiones somática y autonómica”. Y sigue diciendo en su trabajo: “cuando empezamos a estudiar el origen preciso de cada una de las células de la serie APUD usando métodos adecuados y fiables, no tenemos dificultad en asignar al mayor grupo de ellas características de células ectodérmicas programadas neuralmente (neuroectodermo) del tubo neural o de las crestas neurales. En este grupo se incluyen, entre otras, las células de la pars distalis y pars intermedia de la glándula pituitaria. Es posible considerar a estos dos últimos grupos celulares como derivados del ectodermo especializado (placoda), pero esa interpretación, aunque las coloca en línea con las células de la glándula paratiroides, es poco útil”. Finalmente considera que “la posesión de características APUD en una célula embrionaria no es ni más ni menos que la expresión de una programación neural o neuroendocrina”.

Fujita (1980) tras la publicación de su concepción del sistema de las paraneuronas, incluye a las células paratiroides. Sin embargo, cambia la concepción de Pearse en cuanto al origen crestoneural de las células del sistema APUD. En este sentido, Fujita (1980), eliminó el cuarto criterio que definía una célula como integrante del sistema de las paraneuronas cuando su

origen era común con una neurona, por ejemplo: neuroectodermo, ya que según este autor era muy difícil determinar el origen neuroectodérmico de algunas paraneuronas, como las gastro-entero-pancreáticas de clara función endocrina.

Por tanto, las glándulas paratiroides han sido incluidas tanto en el sistema APUD (Pearse, 1977) como en el de las paraneuronas (Fujita, 1980), si bien Fujita y Kobayashi (1979) y Ayer-Le Lièvre y Fontaine-Perus (1982) rechazaron la posibilidad de un origen ectodérmico común para las glándulas paratiroides. A este respecto, es muy llamativo que Fassbender y cols. (2000) pongan de manifiesto que una de las características comunes de la neoplasia endocrina múltiple, que se comentará posteriormente, es que los tumores poseen unos tipos celulares capaces de producir aminas biógenas, es decir del Sistema APUD.

Por otro lado, Morrissey y cols. (1980), Cohn y cols. (1981, 1982) y Cohn y Elting (1983) demuestran la existencia de una proteína, la SP-1, análoga o prácticamente idéntica a la cromogranina-A de la médula adrenal, que es co-secretada junto con la paratormona por las glándulas paratiroides. Posteriormente, Kameda y cols. (2004) demuestran la inmunorreactividad positiva a la SP-1 en los rudimentos paratiroides de ratón.

García y cols. (1984, 1985), consideran en embriones humanos que las paratiroides III (inferiores) y IV (superiores) no son de origen endodérmico, surgidas de las bolsas faríngeas tercera y cuarta, sino que por el contrario son de origen puramente ectodérmico, organizándose a partir de la placoda ectodérmica branquial epicárdica, y más concretamente de las vertientes posteriores de los surcos ectodérmicos branquiales tercero (paratiroides III o paratiroides inferiores) y cuarto (paratiroides IV o superiores). Así mismo, ratifican la hipótesis ectodérmica del origen de las glándulas paratiroides III y IV en el embrión de pollo (*Gallus domesticus*) tanto desde el punto de vista morfogénico (García y cols., 1987) como experimental mediante homoinjertos y termocauterío del tercer arco branquial (Mérida-Velasco, 1991 y Mérida-Velasco

y cols., 1996, 1999), organizándose a partir de las respectivas invaginaciones del ectodermo placodial (placoda ectodérmica branquial epicárdica) a nivel del fondo del seno cervical de los terceros y cuartos surcos ectodérmicos branquiales.

En la actualidad, las posiciones en relación al origen de las glándulas paratiroides han variado muy poco. Sin embargo, algún texto especializado de Embriología y expertos en la materia señalan la posibilidad del origen ectodérmico de las glándulas paratiroides, aunque ciertamente son más numerosos los que persisten en la idea tradicionalmente admitida y transcrita de publicación en publicación de su origen endodérmico. Así, O'Rahilly y Müller (1996) señalan la hipótesis del origen ectodérmico de las glándulas paratiroides en humanos. En el caso del embrión de pollo opinan que las glándulas paratiroides surgen de la cresta neural y de los discos epifaríngeos como parte del sistema APUD.

Sin embargo, con criterio contrario se puede citar otra obra especializada de Embriología, como la de Larsen (2003), que admite el origen endodérmico de las glándulas paratiroides, aunque recoge la implicación de la placoda epibranquial cuarta en la formación de las glándulas paratiroides. En este mismo sentido se pronuncian otros representativos autores como Moore (2004), Sadler (2004) y Carlson (2005) en sus respectivos textos de Embriología, suscribiendo el origen endodérmico de las glándulas paratiroides a partir de las terceras y cuartas bolsas faríngeas.

Por último, en cuanto a artículos publicados basados en el desarrollo de trabajos de investigación con bases inmunocitoquímica, molecular o genética se sigue insistiendo en el origen endodérmico (Manley y Capecchi, 1998; Peters y cols., 1998; Carney, 2000; Grapin-Botton y Melton, 2000; Gordon y cols., 2001; Lengelé y Hamoir, 2001; Su y cols., 2001; Xu y cols., 2002; Manley y Blackburn, 2003; Kameda y cols., 2004; Manley y cols., 2004; Maret y cols., 2004; Okabe y Graham, 2004; Arnold y cols., 2006; Patel y cols., 2006; Zou y cols., 2006;

Kameda, 2007; Zajac y Danks, 2008; Grevellec y Tucker, 2010; Gordon y Manley (2011), Gardiner y cols., 2012).

**d.- Las glándulas paratiroides: ¿Origen ectodérmico o endodérmico?**

Como se acaba de poner de manifiesto, la evolución histórica del conocimiento de las glándulas paratiroides plantea una cuestión de profundo debate que aún no está aclarada definitivamente en cuanto a su origen. La comunidad científica se divide en una dualidad a este respecto: origen endodérmico o ectodérmico. Este hecho no sólo es importante desde el punto de vista de la Embriología o de la Anatomía Humanas sino también en cuanto a su repercusión clínica, como afirmaron ya Mansberger y Wei (1993).

La gran mayoría de autores siguen aceptando, se podría decir que rutinariamente, que las glándulas paratiroides son derivados endodérmicos surgidos a partir de las bolsas faríngeas terceras y cuartas. Sin embargo, consideramos que concurren en las glándulas paratiroides una serie de circunstancias, tanto embriológicas como clínicas, que cuestionan el origen endodérmico y tienden a favor del origen ectodérmico, como son las siguientes:

1) Las glándulas paratiroides se incluyen en el Sistema APUD (amine precursor uptake decarboxylation) según Pearse (1977), o en el de las paraneuronas según Fujita (1980). Además, Morrissey y cols. (1980), Cohn y cols. (1981, 1982) y Cohn y Elting (1983) presentan una nueva proteína paratiroidea, la SP-I que es análoga a la cromogranina-A encontrada en la médula adrenal. Estos hallazgos no se sustentan con la teoría del origen endodérmico.

2) Las glándulas paratiroides forman parte de un síndrome clínico denominado neoplasia endocrina múltiple tipo 2A (MEN 2A). El MEN 2A o Síndrome de Sipple se caracteriza por la siguiente triada: carcinoma medular de tiroides, que es la patología más frecuente (95%-100%), hiperplasia o adenoma paratiroideo con hiperparatiroidismo, que se presenta en un 15%-30% de los casos y el feocromocitoma que lo hace con una incidencia del 50% (Peczkowska y Januszewicz, 2005). Para Eng (1996) y Machens y Dralle (2006)

afecta a los tejidos derivados del neuroectodermo y de la cresta neural, algo que tampoco encaja con la teoría endodérmica del origen de estas glándulas.

La Neoplasia Endocrina Múltiple (MEN) constituye un síndrome bien definido caracterizado por una patología tumoral endocrina de transmisión hereditaria autosómica dominante (Gertner y Kebebew, 2004; Carney, 2005 y Peczkowska y Januszewicz, 2005). Se distinguen a su vez dos cuadros diferentes, definidos como tipos 1 y 2. El tipo 1, también denominado Síndrome de Wermer, se caracteriza por hiperplasia paratiroidea, tumor hipofisario y tumor de los islotes pancreáticos. El tipo 2 fue identificado como tal por Sipple (1961) al observar la alta incidencia de carcinoma medular de tiroides en pacientes con feocromocitoma. Williams (1966) fue el primero en demostrar que el carcinoma medular procede de la línea celular de la cresta neural, diferenciándola del epitelio tiroideo derivado del endodermo. Este segundo tipo a su vez se presenta en tres subtipos: a) Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2A (MEN 2A), b) Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2B (MEN 2B) y c) Carcinoma Medular de Tiroides Familiar (FMTC).

En este caso, Pausova y cols. (1996), consideran que la presencia de la patología paratiroidea en la neoplasia endocrina múltiple tipo 2A debe ser considerada una excepción si se afirma que las glándulas paratiroides son derivados endodérmicos.

#### **e.- Estudio morfogénico de las glándulas paratiroides en humanos**

Siguiendo los resultados del Grupo de Investigación de Embriología Humana y Experimental de la Universidad de Granada (García y cols. 1984, 1985), en el que queda enmarcado el presente trabajo de investigación, se tiene en cuenta que en la especie humana, el momento culmen en el que se inicia la organogénesis paratiroidea tiene lugar en el estadio 14 de O'Rahilly, correspondiente a la 5ª semana del desarrollo y a un embrión de 6 mm. de longitud vertex-coccix. En el labio dorsal del fondo del tercer surco faríngeo se aprecia una porción ectodérmica engrosada de aspecto placodial que inicia un

tímido proceso de invaginación en sentido caudo-craneal. Entre tanto, la 3ª bolsa faríngea se va prolongando en sentido inverso, es decir cráneo-caudal para ir en busca del fondo del correspondiente 3<sup>er</sup> surco faríngeo. El citado proceso de invaginación termina por organizar una formación columnar cilíndrica con luz, constituida por el ectodermo placodial del 3<sup>er</sup> surco faríngeo, situada inmediatamente dorsal a la 3ª bolsa faríngea. Sendas estructuras quedan separadas por una incipiente membrana limitante que señala hasta dónde llega la bolsa faríngea, es decir, hasta dónde llega el endodermo, y dónde se inicia el surco faríngeo o, lo que es lo mismo, dónde se inicia el ectodermo. Finalmente termina por aislarse esa formación columnar cilíndrica que se reconoce como glándula paratiroides III (inferiores), claramente de origen ectodérmico ya que procede del labio dorsal del 3<sup>er</sup> surco faríngeo y no de la 3ª bolsa faríngea cuyo límite queda marcado por la citada membrana limitante tercera.

De igual modo sucede con la formación de las glándulas paratiroides IV (superiores) en el mismo estadio 14 de O’Rahilly, organizándose una formación columnar cilíndrica de naturaleza ectodérmica derivada del labio dorsal del 4<sup>o</sup> surco faríngeo, claramente separado por la presencia de la membrana limitante cuarta, límite entre la bolsa y el surco, es decir, entre el endodermo y el ectodermo. Además, en este caso, la llegada de la 4ª bolsa faríngea al fondo del 4<sup>o</sup> surco faríngeo ocurre en planos más craneales, descartando cualquier posibilidad de la participación del material endodérmico de la 4ª bolsa en la formación de la glándula paratiroides IV.

#### **f.- Estudio morfogénico de las glándulas paratiroides en aves (*gallus domesticus*)**

Al igual que en la especie humana, siguiendo los resultados del Grupo de Investigación de Embriología Humana y Experimental de la Universidad de Granada (García y cols., 1987, Mérida-Velasco, 1991 y Mérida-Velasco y cols., 1996, 1999), se puede decir que el momento clave en la organogénesis paratiroidea en embriones de pollo coincide con el estadio 27 de Hamburger-Hamilton correspondiente a los 5 días de incubación. En este caso, la pared

medial del seno cervical, precisamente la que correspondería al labio dorsal del tercer surco faríngeo en embriones humanos, presenta una condensación de naturaleza placodial ectodérmica que inicia un proceso de invaginación que da lugar a una formación densa situada inmediatamente ventral, en contigüidad que no en continuidad (separadas por la presencia de una fina capa mesenquimal), a la 3ª bolsa faríngea o al timo III que deriva de ella. Se organiza así una formación columnar cilíndrica con una clara luz, que se referencia como glándula paratiroides III (inferiores), obviamente de naturaleza ectodérmica al surgir de la superficie del seno cervical y no de la bolsa faríngea.

Las glándulas paratiroides IV siguen un proceso totalmente análogo, surgiendo de la vertiente medial de la porción más caudal del seno cervical, que correspondería al labio dorsal del 4º surco faríngeo en embriones humanos, no existiendo el menor vestigio de 4ª bolsa faríngea, demostrando una vez más su origen ectodérmico.

---

## **2.- HIPÓTESIS**

---

El eje central del presente trabajo de investigación es tratar de contribuir a dar respuesta a la disyuntiva planteada al origen de las glándulas paratiroides: de naturaleza ectodérmica o endodérmica. Como se ha puesto de manifiesto con anterioridad, la mayoría de autores se declinan por el origen endodérmico, es decir, las paratiroides III o inferiores y las paratiroides IV o superiores a partir de las bolsas faríngeas terceras y cuartas, respectivamente.

Nuestra hipótesis plantea el origen ectodérmico de las glándulas paratiroides en ratas. Esta propuesta atiende a las siguientes premisas:

- 1.- Las glándulas paratiroides están incluidas en el sistema APUD (Pearse, 1977).
- 2.- Las glándulas paratiroides están incluidas en el sistema de las paraneuronas (Fujita, 1980).
- 3.- Las glándulas paratiroides secretan junto con la paratormona una proteína, la SP-1, prácticamente idéntica a la Cromogranina-A de la médula adrenal (Morrissey y cols., 1980, Cohn y cols., 1981; 1982 y Cohn y Elting, 1983).
- 4.- El Síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2A (MEN 2A) se define por la participación de carcinoma medular de tiroides, hiperplasia o adenoma paratiroideo y feocromocitoma. Ya Pausova y cols. (1996) denuncian como una excepción la presencia de la patología paratiroidea en la neoplasia endocrina múltiple tipo 2A si se afirma que las glándulas paratiroides son derivados endodérmicos. De igual modo, Eng, 1996 y Machens y Dralle, 2006 ponen de manifiesto que se trata de un síndrome que presenta como uno de sus rasgos comunes que afecta a tejidos derivados del neuroectodermo y de la cresta neural, es decir, no de naturaleza endodérmica.

Finalmente, consideramos que la rata puede ser un adecuado modelo experimental para aplicar técnicas de investigación más específicas que establezcan definitivamente el origen de las glándulas paratiroides, pero una vez que se definan y conozcan las estructuras y las circunstancias morfológicas que participan en su origen y desarrollo en su correspondiente horario morfogénico.

---

### **3.- OBJETIVOS**

---

- 1.- Contribuir al conocimiento de la morfogénesis de las glándulas paratiroides, aportando resultados que avalen su origen ectodérmico mediante el estudio de su desarrollo y horario morfogénico en ratas.
  
- 2.- Establecer las bases morfológicas imprescindibles para contar con un modelo experimental ajustado en ratas, aplicado al conocimiento del origen y desarrollo de los órganos derivados faríngeos y específicamente de las glándulas paratiroides.

---

## **4.- MATERIAL Y MÉTODOS**

---

Para la elaboración del presente trabajo de investigación se seleccionaron un total de 24 embriones de rata, raza Wistar, entre 11 y 18 días, 3 por cada estadio.

Se siguieron las técnicas habituales de laboratorio, siendo fijados en formol al 4 % e incluidos en parafina. Con posterioridad se practicaron secciones seriadas de 8  $\mu$ m de espesor que fueron teñidas con hematoxilina-eosina.

El material fue examinado bajo microscopio óptico convencional, haciéndose un estudio morfodescriptivo y tomando las microfotografías con cámara Nikon M-35 FA de aquellos planos de sección que consideramos más significativos y de mayor utilidad para reflejar los resultados de nuestro trabajo. En la tabla 1 se relacionan los especímenes utilizados y en las tablas 2, 3 y 4 las abreviaturas manejadas en las microfotografías.

Con el fin de facilitar el trabajo de seguimiento de los resultados obtenidos y la discusión de los mismos, se presentan 8 protocolos en los que se incluyen los estadios evolutivos de los diferentes embriones de rata estudiados y finalmente seleccionados entre los días 11 y 18 de gestación. La secuencia de presentación de los diferentes planos de sección es en sentido caudo-craneal en los cuatro primeros protocolos y en sentido cráneo-caudal en los cuatro últimos.

<b>Embrión</b>	<b>Estadio (días)</b>	<b>Sección</b>
ER-3-11-2	11	Transversal
ER-5-11-1	11	Transversal
ER-6-11-5	11	Transversal
ER-1-12-3	12	Transversal
ER-6-12-2	12	Transversal
ER-7-12-1	12	Transversal
ER-1-13-1	13	Transversal
ER-5-13-1	13	Transversal
ER-6-13-2	13	Transversal
ER-2-14-2	14	Transversal
ER-4-14-4	14	Transversal
ER-6-14-1	14	Transversal
ER-2-15-3	15	Transversal
ER-4-15-2	15	Transversal
ER-5-15-2	15	Transversal
ER-3-16-3	16	Transversal
ER-4-16-2	16	Transversal
ER-7-16-6	16	Transversal
ER-1-17-1	17	Transversal
ER-3-17-2	17	Transversal
ER-5-17-2	17	Transversal
ER-1-18-2	18	Transversal
ER-3-18-3	18	Transversal
ER-6-18-1	18	Transversal

Tabla 1

Abreviatura	Significado
a	aritenoides
aa	arteria axilar
as	arteria subclavia
A	aorta dorsal
AC	atrio común
bc	tronco arterial braquiocefálico
br	bronquio
ca	músculo cricoaritenideo dorsal
co	costilla
cp	cavidad pericárdica
cpl	cavidad pleural
ct	conducto tirogloso
C	tubo cardiaco
Ca	arteria carótida común
CR	cartílago cricoides
CT	cartílago tiroides
d	cresta conal dorsal
e	esternón
ec	músculo esternocleidohiideo
et	músculo esternotiroideo
E	esófago
f	nervio frénico

Tabla 2

Abreviatura	Significado
fs	conducto faringosupraglótico
F	faringe
GX	ganglio del X par craneal
H	hueso hioides
ia	músculo interaritenoides
lc	nervio laríngeo caudal
L	laringe
LE	lengua
mi	arteria mamaria interna
o	músculo omohioideo
P	arteria pulmonar
P3	glándula paratiroides III
s	surco laringotraqueal
ti	arteria tiroidea inferior
T	tráquea (esbozo tráqueobronquial)
TA	tronco aórtico
Ti	timo
TL	tiroides lateral
TM	tiroides impar y medio
TR	glándula tiroides
v	cresta conal ventral
vc	vena cava superior

Tabla 3

---

Abreviatura	Significado
vd	vértebra dorsal
vs	vena subclavia
VC	vena cardinal superior
VD	ventrículo derecho
VI	ventrículo izquierdo
Y	vena yugular interna
3	tercera bolsa faríngea
3a	tercer arco arterial faríngeo
3s	tercer surco faríngeo
4	cuarta bolsa faríngea
4a	cuarto arco arterial faríngeo
4s	cuarto surco faríngeo
6a	sexto arco arterial faríngeo
X	nervio vago
XII	nervio hipogloso

Tabla 4

---

## **5.- OBSERVACIONES**

---

**PROCOLO 1**  
**11 días**

**ER-6-11-5. Sección 40.4**

**11 días**

**Figs. 1; 1.a; 1.b**

La secuencia de presentación de los cortes seriados de este embrión se hace en sentido caudocraneal.

Es el plano de sección más caudal de esta presentación del embrión de 11 días de gestación. Inmediatamente dorsal al tubo cardíaco **(C)**, que está en fase de septación, en la pared posterior del tronco se secciona la faringe **(F)**, de cuyo suelo o pared anterior emerge el surco laringotraqueal **(s)**, esbozo del aparato respiratorio, obstruido a esta nivel por el borde inferior de la lámina epitelial ventral, lo que presupone que la sección afecta a la parte inferior de la supraglotis. A uno y otro lado del extremo anterior de la citada lámina descienden las arterias pulmonares **(P)** derecha e izquierda, emitidas por los respectivos ramos del sexto arco arterial aórticobranquial o faríngeo **(6a)**, de los cuales el del lado izquierdo, representante del conducto arterioso, ha enlazado con la aorta dorsal **(A)** izquierda, mientras que la rama derecha aún no lo ha hecho.

ER-6-11-5 / 40.4



Fig. 1

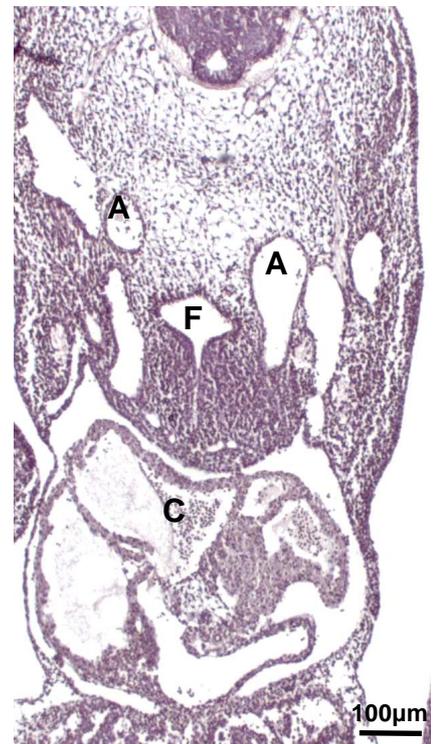


Fig. 1.a

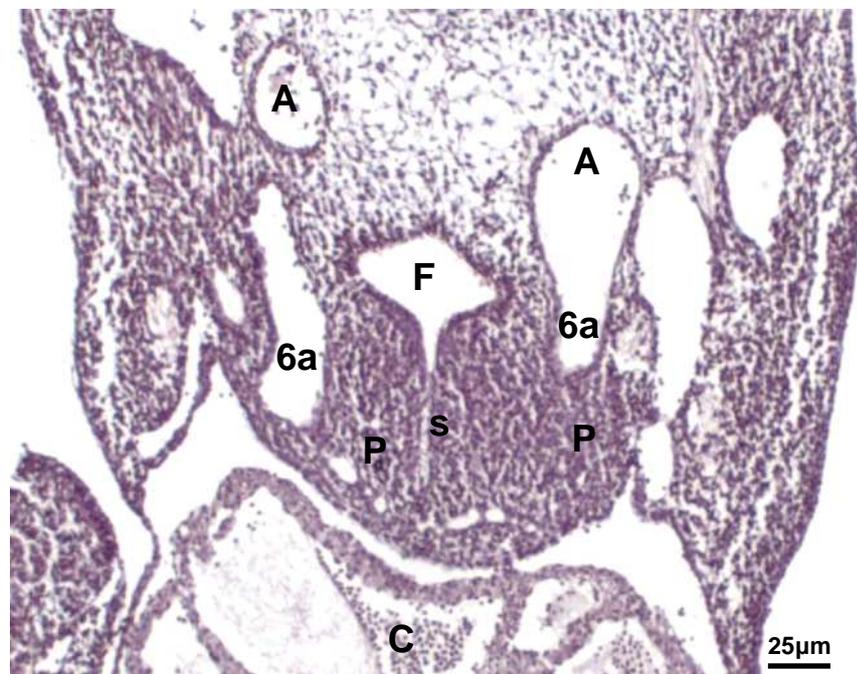


Fig. 1.b

**ER-6-11-5. Sección 38.6****11 días****Figs. 2; 2.a**

Las figuras corresponden a un plano más craneal al anterior. Ventral a la faringe (**F**) se halla el tronco aórtico (**TA**), apreciándose, por la asimetría del corte, el ramo derecho del cuarto arco arterial faríngeo (**4a**), discurriendo por encima del pedículo de la cuarta bolsa faríngea. La cuarta bolsa (**4**) presenta una luz de amplia cavidad y en conjunto se caracteriza por su aspecto globoso que la distingue de la bolsa faríngea tercera. En la parte posterior de la cara lateral de la cuarta bolsa faríngea se halla el cuarto surco faríngeo (**4s**), muy poco profundo pero en el que se puede identificar el ectodermo de la superficie embrionaria ligeramente poliestratificado, como corresponde al epiblasto de la placoda branquial epicárdica, prácticamente en contacto a la cuarta bolsa faríngea.

En el lado izquierdo, a un nivel en el que está próximo a emerger de la margen izquierda de la faringe el pedículo de la cuarta bolsa faríngea (**flecha**) se halla el cuarto surco faríngeo (**4s**), bastante más profundo que el del lado derecho y con claros signos de poliestratificación, quedando lateral al curso del cuarto arco arterial faríngeo (**4a**) del mismo lado.

ER-6-11-5 / 38.6



Fig. 2

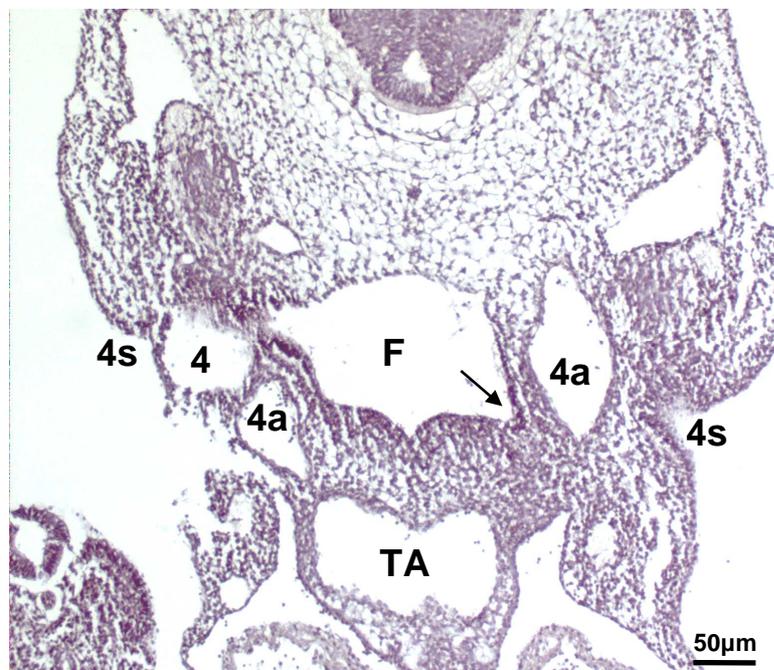


Fig. 2.a

**ER-6-11-5. Sección 38.3**

**11 días**

**Figs. 3; 3.a**

La secuencia en este ejemplar es siempre en sentido caudo-craneal, por lo que esta plano es aún más superior al anterior.

El cuarto arco arterial faríngeo derecho (**4a**), en su curso dorsal para enlazar con la correspondiente aorta (**A**), remonta sobre el pedículo y el techo de la cuarta bolsa faríngea (**4**) conectada a la luz de la faringe (**F**). En el lado derecho, la asimetría del plano muestra lateral a la margen izquierda de la faringe embrionaria el curso de el cuarto arco arterial faríngeo (**4a**) izquierdo enlazando con la aorta dorsal (**A**), referencia que nos sirve para no confundir el citado arco con la cuarta bolsa faríngea izquierda. Sigue siendo claramente manifiesto el cuarto surco faríngeo (**4s**) izquierdo, más profundo que el del lado derecho, con claros signos de poliestratificación y lateral al cuarto arco arterial faríngeo (**4a**) del mismo lado.

ER-6-11-5 / 38.3

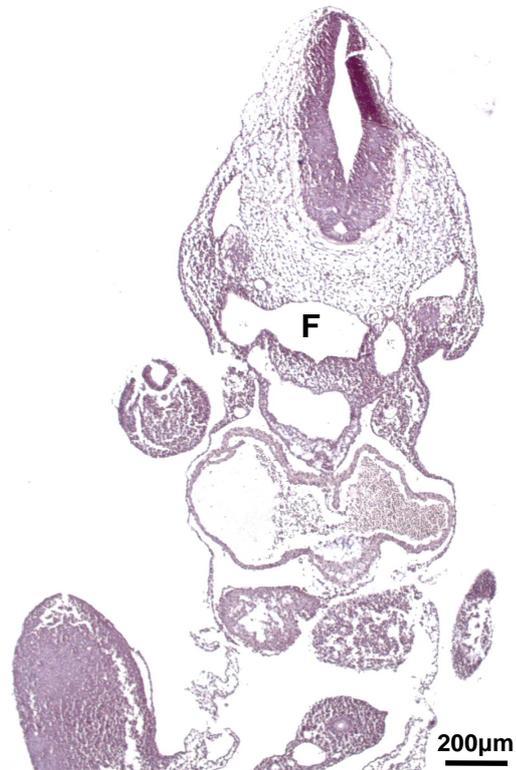


Fig. 3

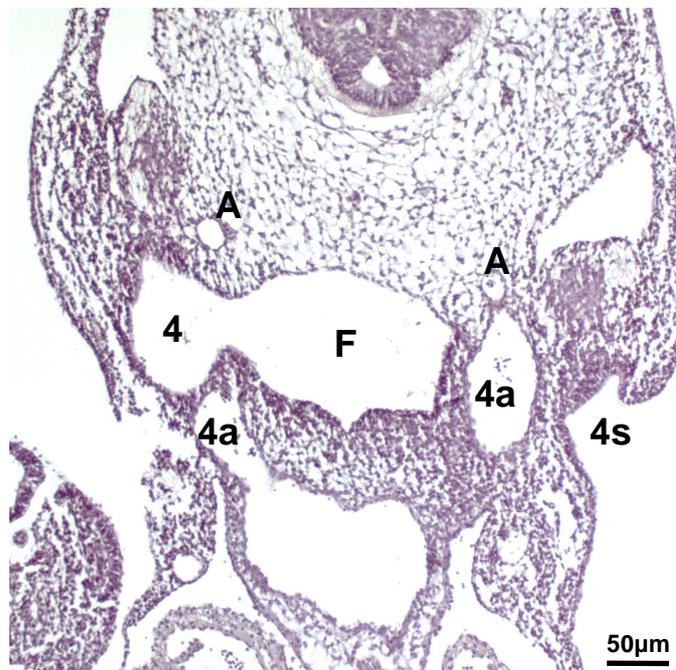


Fig. 3.a

**ER-6-11-5. Sección 38.2**

**11 días**

**Figs. 4; 4.a**

Este plano de sección muestra nuevamente la conexión de la cuarta bolsa faríngea derecha **(4)** con la luz de la faringe **(F)** a través del correspondiente conducto faringobranquial. Pero a la vez, destaca un hecho distintivo en general de las cuartas bolsas faríngeas, en este caso en el lado derecho por la asimetría del corte: y es que el curso del cuarto arco arterial faríngeo **(4a)** del mismo lado al apoyarse sobre su techo deprime a éste, formando una pequeña herniación en la luz de las cuartas bolsas, de tal suerte que en los planos de sección horizontales de las mismas es casi norma que en su luz aparezca una masa de tejido conjuntivo que se interpone entre sus márgenes anterior y posterior.

En el lado izquierdo, lateral con relación al curso del cuarto arco arterial faríngeo **(4a)** se halla el cuarto surco faríngeo **(4s)**, que llega a formar incluso una fuerte ensenada en la que penetra el ectodermo poliestratificado de la placoda branquial epicárdica.

ER-6-11-5 / 38.2



Fig. 4

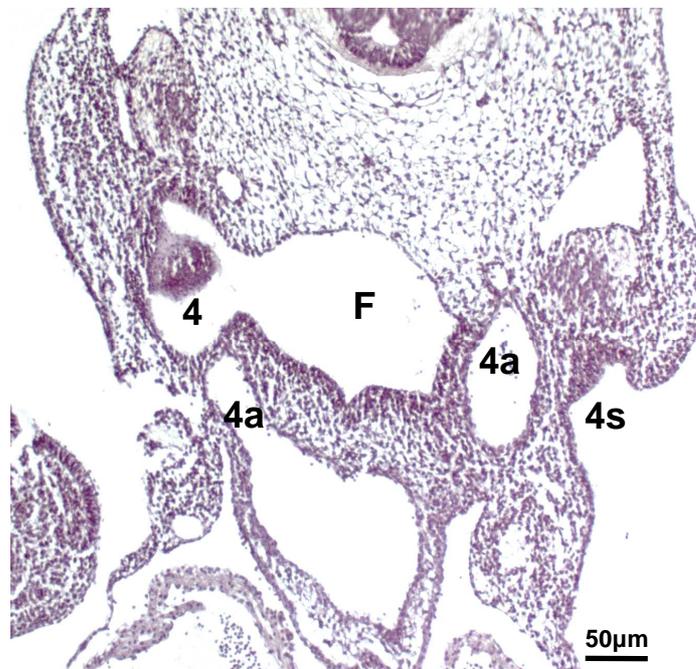


Fig. 4.a

**ER-6-11-5. Sección 36.7**

**11 días**

**Figs. 5; 5.a**

Ventral a la faringe (**F**), el cuarto arco arterial faríngeo se bifurca observándose en toda su longitud su rama derecha (**4a**) que se está deslizando inmediatamente por encima de la cuarta bolsa faríngea que señalamos en secciones más caudales. En conjunto, la longitud de la cuarta bolsa faríngea es de 140 micras.

En el lado izquierdo, frente al cuarto surco faríngeo (**4s**), que a este nivel ya ha perdido categoría la poliestratificación de su ectodermo, emerge el pedículo de la cuarta bolsa de este lado (**flecha**), que separa entre sí el curso proximal del cuarto arco arterial faríngeo de la aorta dorsal del lado correspondiente.

Es de destacar, en otro orden de cosas, que en la línea medio sagital, apoyándose sobre la bifurcación del citado cuarto arco arterial faríngeo, se encuentra el extremo distal del conducto tirogloso (**ct**), formando un cordón sólido de células epiteliales.

ER-6-11-5 / 36.7



Fig. 5

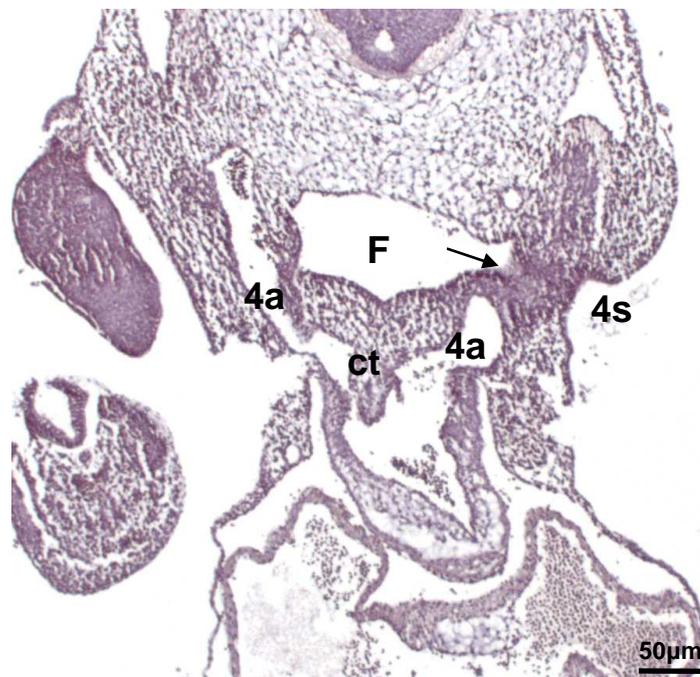


Fig. 5.a

**ER-6-11-5. Sección 36.2**

**11 días**

**Figs. 6; 6.a**

Por la asimetría del corte, en este plano de sección más craneal se puede observar ahora en el lado izquierdo, al igual que se señaló en el lado derecho en planos más caudales, un islote de mesénquima circundado por la luz del pedículo de la cuarta bolsa faríngea **(4)** en comunicación con la faringe **(F)**. Corresponde al techo deprimido de la citada bolsa al apoyarse sobre ella el curso del cuarto arco arterial faríngeo izquierdo **(4a)**.

En la línea medio sagital, suprayacente a la bifurcación del cuarto arco arterial faríngeo, se encuentra en fase sólida el conducto tirogloso **(ct)**, en el momento que está atravesando el cuarto arco faríngeo mesodermal.

ER-6-11-5 / 36.2

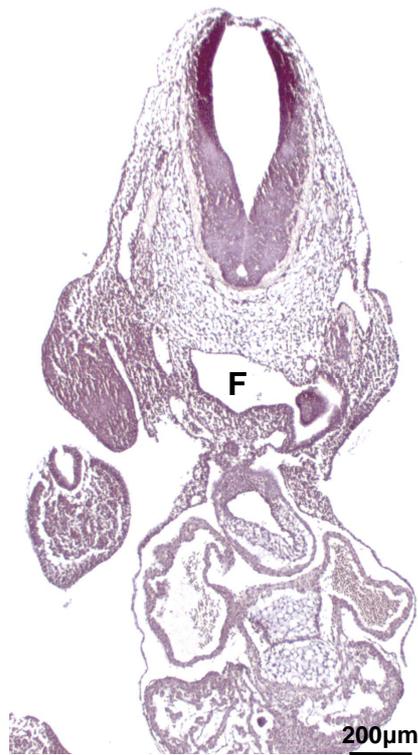


Fig. 6

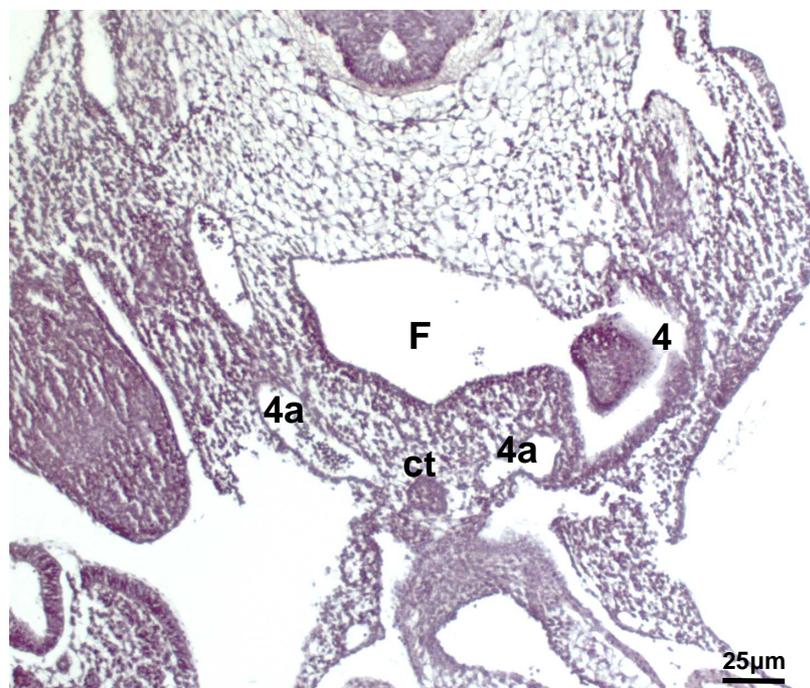


Fig. 6.a

**ER-6-11-5. Sección 35.5**

**11 días**

**Figs. 7; 7.a**

En dirección ascendente, le corresponde el turno ahora a la emergencia de la tercera bolsa faríngea derecha **(3)** por la asimetría del corte. La sección interesa al suelo del conducto faringobranquial tercero, es decir, al pedículo correspondiente que le une a la faringe **(F)**. Esta bolsa, esbozo tímico derecho, adopta la imagen típica, como en el humano y en el pollo, de asta de toro, dirigiéndose dorsolateralmente pero quedando aún muy alejada de la superficie embrionaria.

La sección prácticamente interesa a la parte inferior de la tercera bolsa faríngea **(3)**, la cual obviamente en esta fase del desarrollo no ha realizado su crecimiento en dirección caudal. Inmediatamente dorsal a la tercera bolsa se encuentra la correspondiente aorta dorsal **(A)**.

ER-6-11-5 / 35.5



Fig. 7



Fig. 7.a

**ER-6-11-5. Sección 34.3**

**11 días**

**Figs. 8; 8.a**

La asimetría del corte permite observar aún el pedículo de la tercera bolsa faríngea derecha **(3)** y a la vez el pedículo y la bolsa faríngea tercera izquierda **(3)**. El plano de sección, de manera similar a lo sucedido en el lado derecho, está interesando el suelo del conducto faringobranquial tercero. En conjunto, la sección horizontal de la tercera bolsa izquierda, al igual que la derecha, adopta forma de asta de toro cuya punta se dirige dorsolateralmente quedando aún muy alejada del ectodermo de la superficie embrionaria.

Consecuentemente, las bolsas faríngeas terceras **(3)**, unidas a la faringe **(F)** por sus correspondientes conductos faringobranquiales se expanden en sentido transversal, siendo precisamente estas porciones la parte más declive de la luz de las referidas bolsas, mientras que sus respectivas comunicaciones con la faringe constituyen unos amplios pedículos, tanto en sentido transversal como en sentido vertical.

La longitud en sentido vertical de las referidas bolsas, medidas desde los pedículos hasta el fondo de las bolsas es de 160 micras.

ER-6-11-5 / 34.3

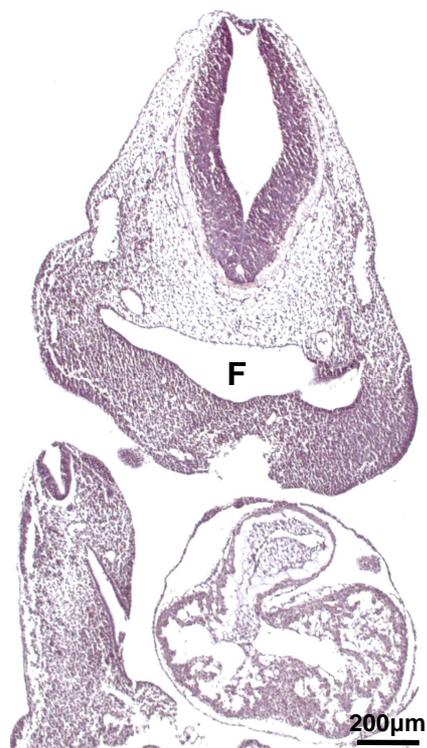


Fig. 8

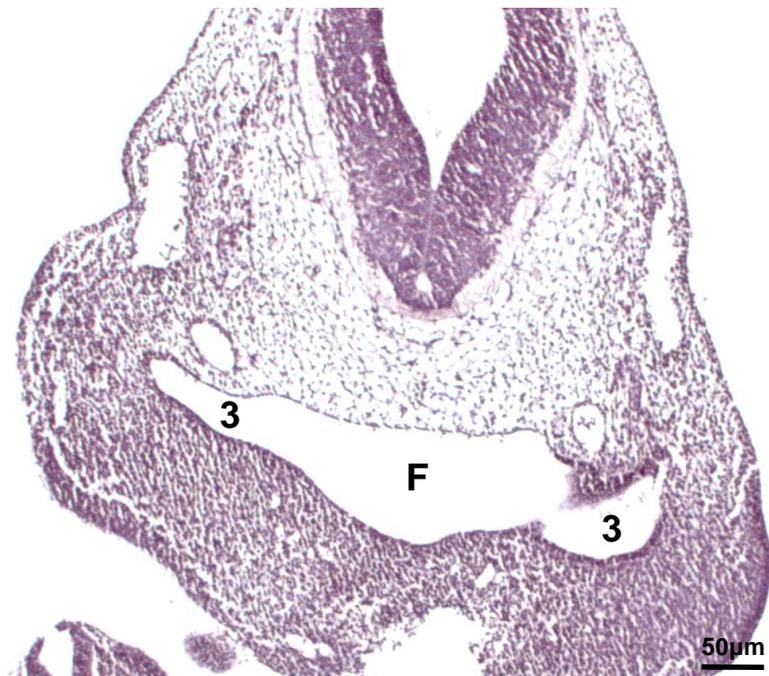


Fig. 8.a

**PROCOLO 2**  
**12 días**

**ER-6-12-2. Sección 57.5****12 días****Figs. 1; 1.a**

La secuencia de presentación de los cortes seriados de este embrión se hace en sentido caudocraneal. Este primero, lógicamente, es el más inferior de todos, sirviendo de referencia de las estructuras anatómicas propias de este estudio y de las que sean elementos de apoyo al mismo.

El plano de sección interesa la porción torácica, observando ventralmente el corazón encerrado en la cavidad pericárdica, mientras que dorsal al mismo, se encuentra inmerso en el mesénquima que queda a la altura de los sextos arcos arteriales faríngeos **(6a)**, el origen del esbozo tráqueobronquial **(T)** representado por un surco que arranca ventralmente en la línea medio sagital a partir de la faringe **(F)** embrionaria.

El atrio común **(AC)**, en avanzado proceso de septación, está dorsal a la primera porción del asa cardiaca, o sea, a los futuros ventrículos izquierdo **(VI)** y derecho **(VD)**. Bajo el tabique interatrial hay un estrecho pasadizo que representa la luz del foramen subseptale **(flecha)**.

En la porción anterior de la región cérvico-torácica se aprecia, en el lado derecho, el sexto arco arterial faríngeo **(6a)** homónimo que acaba de emitir la arteria pulmonar **(P)** del mismo lado pero que, en el plano, su porción distal no ha alcanzado aún a la aorta dorsal **(A)** correspondiente, mientras que en el lado izquierdo el dicho arco sí lo ha hecho, constituyendo el conducto arterioso de cuya porción proximal y suelo ha nacido la arteria pulmonar del lado izquierdo.

Laterales con relación a las aortas dorsales discurren las venas cardinales superiores o anteriores **(VC)**.

ER-6-12-2 / 57.5

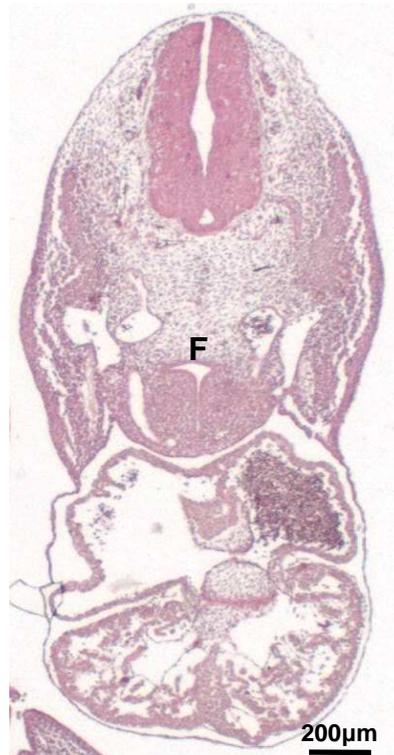


Fig. 1

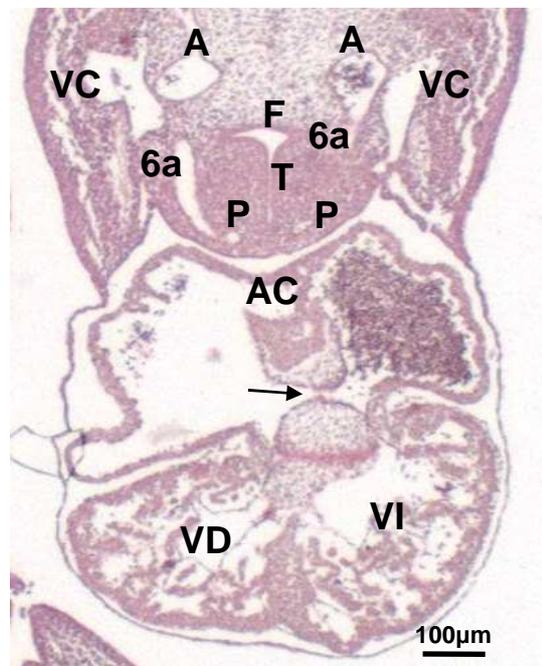


Fig. 1.a

**ER-6-12-2. Sección 57.2**

**12 días**

**Figs. 2; 2.a**

Este plano ligeramente craneal al anterior muestra en el área del extremo inferior del intestino cefálico, o lo que es lo mismo, la faringe embrionaria (**F**). En el lado izquierdo la emergencia de la arteria pulmonar (**P**) emitida por el sexto arco arterial faríngeo izquierdo (**6a**), el conducto arterioso que hacia atrás enlaza con la aorta dorsal (**A**) del mismo lado. En el lado derecho el sexto arco arterial faríngeo (**6a**) aún no alcanza la aorta dorsal homónima (**A**). Lateral con relación a las aortas dorsales se observa el curso de las venas cardinales (**VC**) correspondientes.

ER-6-12-2 / 57.2

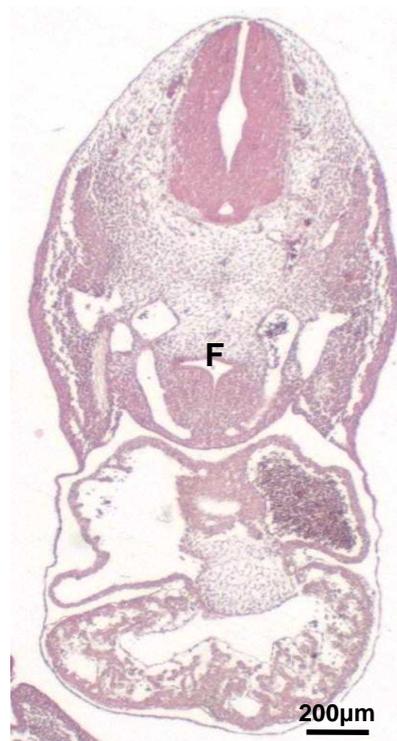


Fig. 2

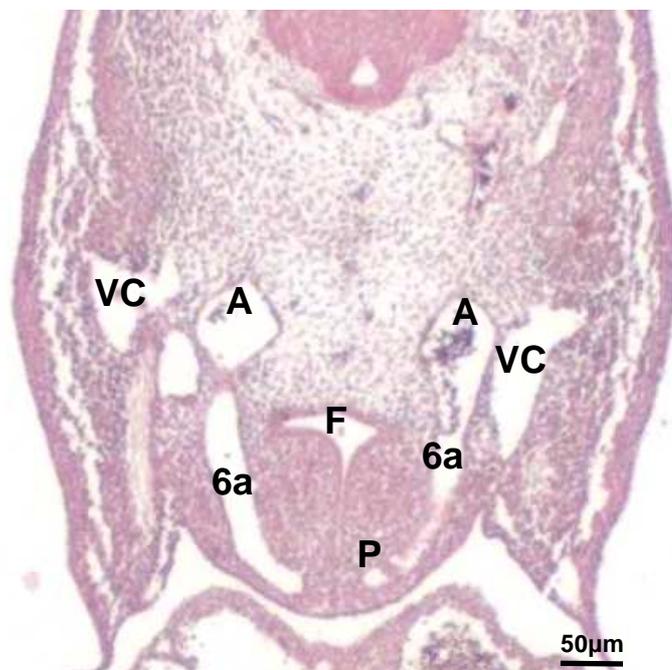


Fig. 2.a

**ER-6-12-2. Sección 52.2****12 días****Figs. 3; 3.a**

El plano es tangencial al cono cordis en el que se observa que las crestas conales, a este nivel una dorsal (**d**) y otra ventral (**v**), han separado entre sí la luz del citado cono, de tal manera que a la izquierda del mismo se encuentra la porción pulmonar mientras que a la derecha y en una posición mediosagital se sitúa el tronco aórtico, el cual se prolonga por un estrecho pasadizo para abrirse en una formación sacular, el tronco aórtico (**TA**). De éste se están desprendiendo a derecha e izquierda los cuartos arcos arteriales faríngeos (**4a**), de los cuales el derecho queda ventromedial a la cuarta bolsa faríngea (**4**) del mismo lado, bastante distante de la aorta dorsal (**A**) homónima, próxima a la cual se sigue observando la última señal de la porción distal del sexto arco arterial faríngeo (**6a**). Mientras tanto, en el lado izquierdo, por la asimetría y la oblicuidad del corte, se aprecia la porción distal del sexto arco arterial faríngeo (**6a**) enlazando con la aorta dorsal (**A**) correspondiente.

La cuarta bolsa faríngea (**4**), cuyo pedículo queda en planos más superiores, en su descenso se aproxima al fondo del cuarto surco faríngeo (**4s**) con evidentes señales de poliestratificación, hasta quedar en su inmediata vecindad.

ER-6-12-2 / 52.2



Fig. 3

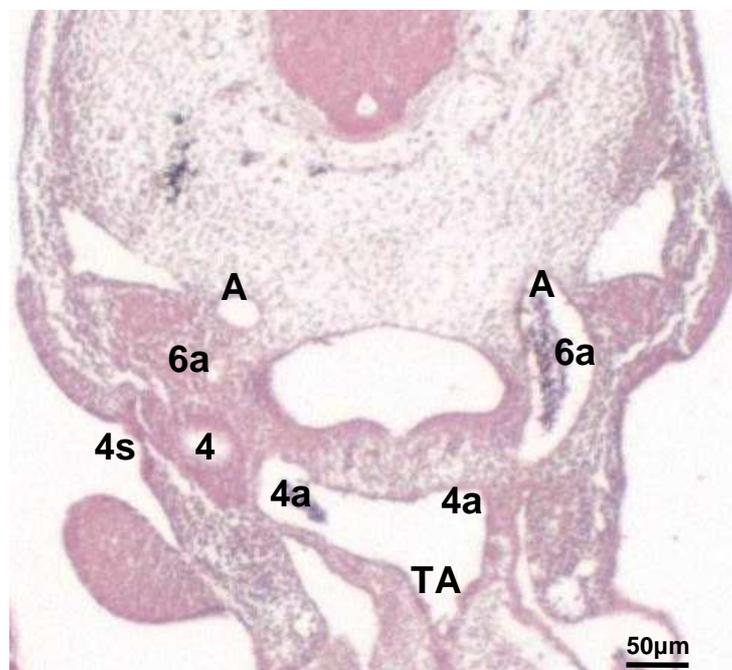


Fig. 3.a

**ER-6-12-2. Sección 51.4****12 días****Figs. 4; 4.a**

El plano muestra que el pedículo de la cuarta bolsa faríngea derecha **(4)**, dispuesto transversalmente emergiendo de la faringe **(F)**, queda caudal al curso del cuarto arco arterial faríngeo derecho **(4a)**, ya que éste se mostrará en toda su longitud en planos superiores, mientras que en esta sección sólo se hace evidente su porción proximal. La longitud total es de 110 micras. En el lado izquierdo, debido a la asimetría, oblicuidad del plano y disposición de los arcos arteriales, se aprecia de nuevo el curso del sexto arco arterial faríngeo **(6a)** enlazando con la aorta dorsal **(A)** del lado correspondiente y cursando en el espacio que queda entre la margen izquierda de la faringe embrionaria **(F)** y el fondo del cuarto surco faríngeo **(4s)**, cuya superficie ectodérmica aparece poliestratificada.

Al igual que se ha propuesto en el embrión de 11 días, destaca el hecho que caracteriza a las cuartas bolsas faríngeas **(4)**, como se puede observar en esta sección en el lado derecho por la asimetría del corte, con la presencia de una masa de tejido conjuntivo **(flecha)** que ocupa parcialmente su luz entre sus márgenes anterior y posterior. Consideramos que se debe al efecto que produce el curso del cuarto arco arterial faríngeo **(4a)** del mismo lado al apoyarse sobre su techo y deprimiéndolo hacia la luz de la bolsa.

ER-6-12-2 / 51.4



Fig. 4

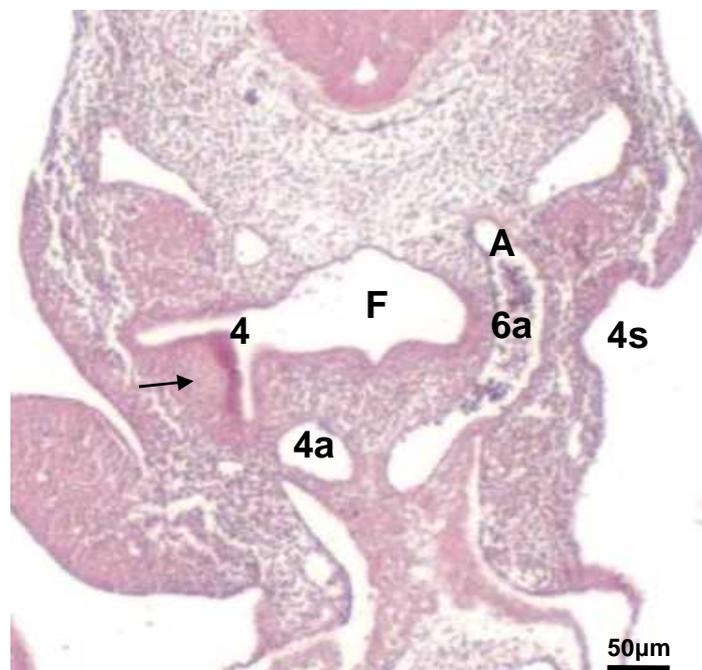


Fig. 4.a

**ER-6-12-2. Sección 50.3****12 días****Figs. 5; 5.a**

Este plano muestra la cuarta bolsa faríngea izquierda **(4)** a punto de conectar con la luz de la faringe **(F)**, de la cual se desprende algo más craneal. Se sitúa medial y en íntima proximidad con el cuarto surco faríngeo **(4s)** en el que es evidente el engrosamiento de su superficie ectodérmica. La longitud total es de 110 micras.

En la línea mediosagital, ventral al suelo de la faringe **(F)**, se observa el extremo distal del cordón epitelial sólido representativo del conducto tirogloso **(ct)**, el cual en su descenso ha llegado a nivel de la bifurcación del origen de los cuartos arcos arteriales faríngeos **(4a)** sobre la que queda suprayacente. A derecha e izquierda del mismo, cursan las porciones proximales de los cuartos arcos arteriales faríngeos **(4a)**, de los cuales, el del lado izquierdo, trata de remontar el pedículo del conducto faringobranquial cuarto y el del lado derecho alcanza la aorta dorsal correspondiente **(A)**.

En la porción lateral de la región cefálica bajan las venas cardinales superiores **(VC)** y ventrales a las mismas hay unas concentraciones celulares correspondientes a los gangliones de los décimos pares capitales **(GX)**.

ER-6-12-2 / 50.3

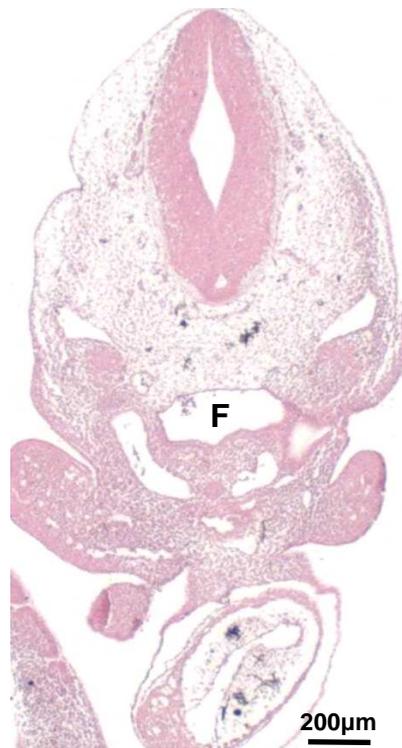


Fig. 5

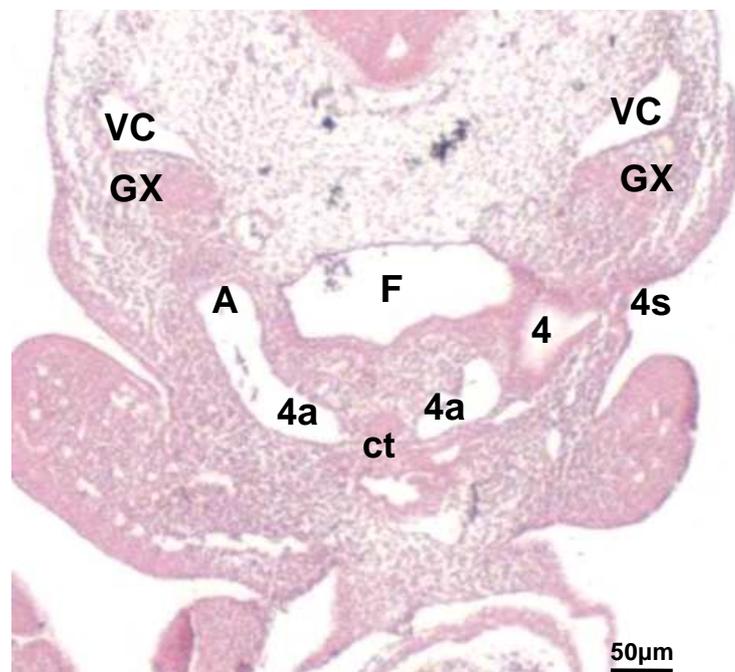


Fig. 5.a

**ER-6-12-2. Sección 49.6****12 días****Figs. 6; 6.a**

Esta sección ligeramente craneal a la anterior demuestra lo apuntado en el sentido de que el pedículo de emergencia de la cuarta bolsa faríngea **(4)** o conducto faringobranquial cuarto, en este caso derecho, se dispone caudal al curso del respectivo cuarto arco arterial faríngeo **(4a)**, ya que éste aparece ahora en toda su extensión hasta alcanzar la correspondiente aorta dorsal **(A)**.

En el lado izquierdo, fruto de la asimetría del corte, aparece sólo la porción proximal del cuarto arco arterial faríngeo **(4a)**. Así mismo, por la misma razón, es evidente el pedículo de la cuarta bolsa faríngea izquierda **(4)**, conectada a la luz de la faringe **(F)**, que se dispone igualmente caudal al curso del cuarto arco arterial faríngeo **(4a)** de este lado. Esta disposición en la que la concavidad del cuarto arco arterial se apoya sobre la porción más craneal de la cuarta bolsa faríngea **(4)**, en este caso izquierda, hace que ésta presente un aspecto típico, como muestra la sección, en la que el techo de la bolsa se deprime a modo de una herniación de masa de tejido conjuntivo **(flecha)** que ocupa parcialmente su luz entre sus márgenes anterior y posterior

Ventral al suelo de la faringe **(F)**, en la línea mediosagital, se sigue apreciando la solidez del conducto tirogloso **(ct)** entre las porciones proximales de los cuartos arcos arteriales faríngeos **(4a)**

Se siguen apreciando en la porción lateral de la región cefálica las venas cardinales superiores **(VC)** y ventrales a las mismas los gangliones de los décimos pares craneales **(GX)**.

ER-6-12-2 / 49.6



Fig. 6

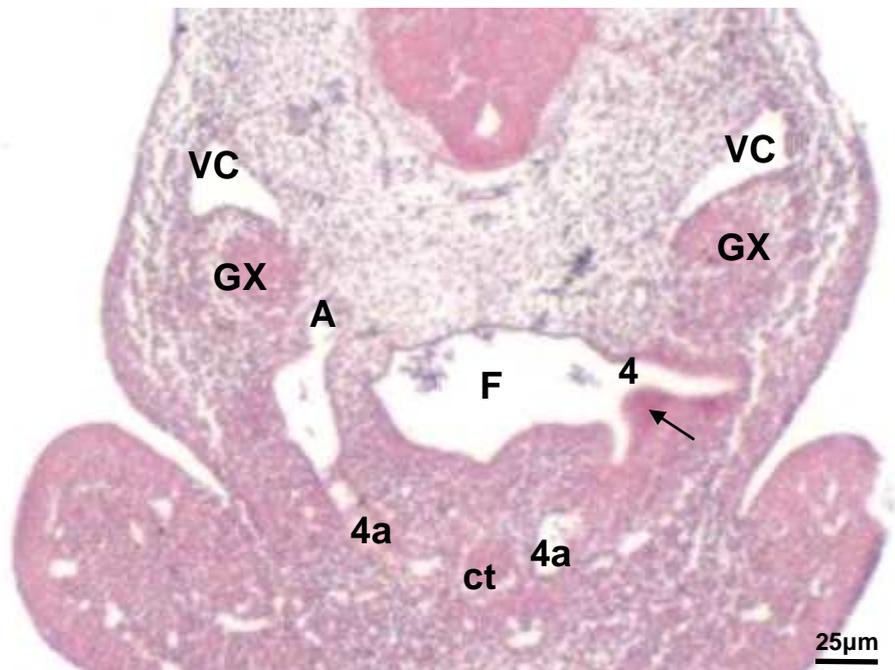


Fig. 6.a

**ER-6-12-2. Sección 49.4****12 días****Figs. 7; 7.a**

En esta sección, por la oblicuidad del corte, se observa en este caso el pedículo de la cuarta bolsa faríngea **(4)** derecha dispuesto transversalmente unido a la luz de la faringe **(F)**, bastante más alejado de la superficie embrionaria que la porción distal o fondo de esta cuarta bolsa.

En este mismo lado se observa el cuarto arco arterial faríngeo **(4a)** que en sentido craneal remontará dicho pedículo para enlazar con la aorta dorsal **(A)** del mismo lado, apareciendo en este plano aislada de tal conexión.

Mientras tanto, en el lado derecho, debido a la asimetría del plano, se secciona el tercer surco faríngeo **(3s)** hasta cuyo fondo ha llegado la porción distal de la tercera bolsa faríngea **(3)**. Sendas estructuras están separadas por la membrana faringobranquial tercera **(flecha)**, es decir, queda bien diferenciada la tercera bolsa faríngea **(3)**, futuro timo, del tercer surco faríngeo **(3s)**. Destaca, pues, que ocurre lo contrario que con la cuarta bolsa faríngea, ya que ésta no llega a contactar con la superficie embrionaria, quedando a cierta distancia de la superficie del cuarto surco branquial.

Por la asimetría se observa sólo la porción distal del cuarto arco arterial faríngeo derecho **(4a)** alcanzado la aorta dorsal **(A)** homónima.

Un hecho muy importante es que en la vertiente dorsal del fondo del tercer surco faríngeo **(3s)**, inmediatamente por fuera de la citada membrana faringobranquial tercera, el ectodermo aparece condensado, constituyendo el primordio de la glándula paratiroides III **(P3)** del mismo lado.

Por lo tanto, el primordio de la paratiroides III **(P3)** y el fondo de la bolsa faríngea tercera **(3)**, futuro timo, están separados entre sí por la membrana faringobranquial tercera, de tal suerte que podemos decir que mientras el esbozo del timo es de origen endodérmico, el de la paratiroides III es de carácter ectodérmico.

ER-6-12-2 / 49.4

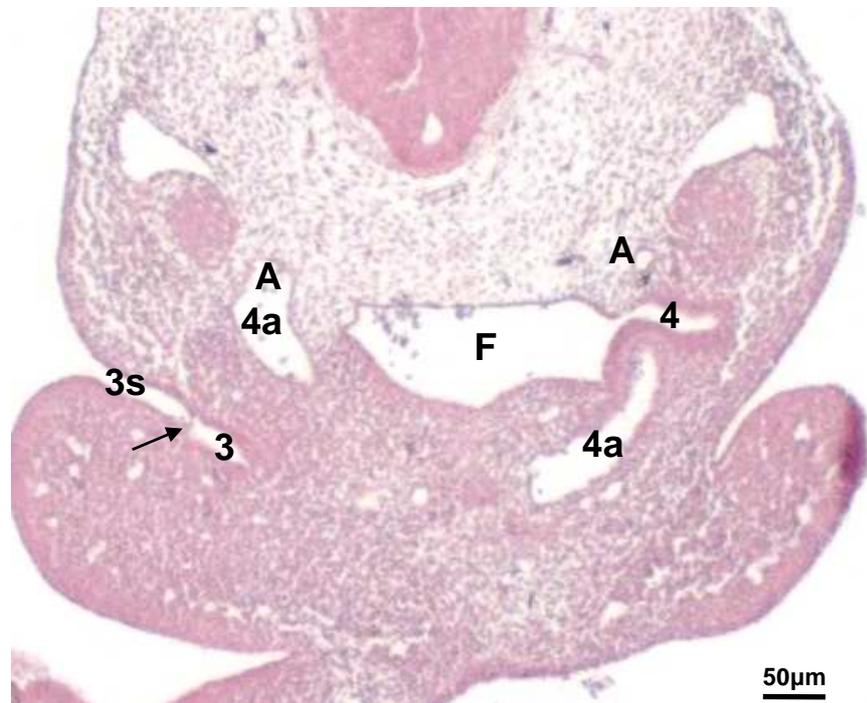


Fig. 7

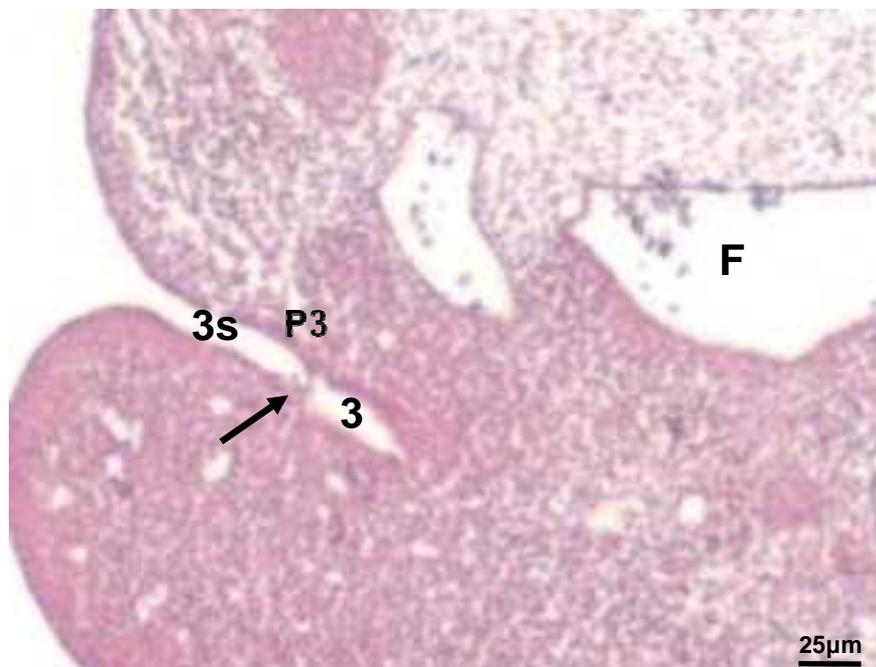


Fig. 7.a

**ER-6-12-2. Sección 49.1****12 días****Figs. 8; 8.a**

El esbozo ectodérmico de la glándula paratiroides III (**P3**), en este caso derecho, surgido del labio dorsal del tercer surco faríngeo como se ha observado en la sección anterior, en dirección craneal se invagina formando un divertículo con lumen que rápidamente pierde su apertura al tercer surco faríngeo. Una vez invaginado el citado esbozo se aplica a la cara dorsolateral del la tercera bolsa faríngea (**3**) vecina, pero separado por la correspondiente membrana faringobranquial tercera (**flecha**). En multitud de ocasiones esta membrana es barrida como consecuencia de la preparación de los cortes embrionarios, simulando que el esbozo paratiroideo en realidad es una expansión dorsolateral de la bolsa faringobranquial tercera. En gran parte de los casos, como ocurre en esta sección son evidentes los extremos de dicha membrana que marcan claramente la separación entre el material de la tercera bolsa faríngea (endodermo) del tercer surco faríngeo (ectodermo).

Al mismo nivel, en el lado izquierdo se halla el techo del pedículo de la cuarta bolsa faríngea (**4**), inmediatamente tras su emergencia de la faringe (**F**), suprayacente a la cual cursará el cuarto arco arterial faríngeo (**4a**) del mismo lado.

ER-6-12-2 / 49.1



Fig. 8

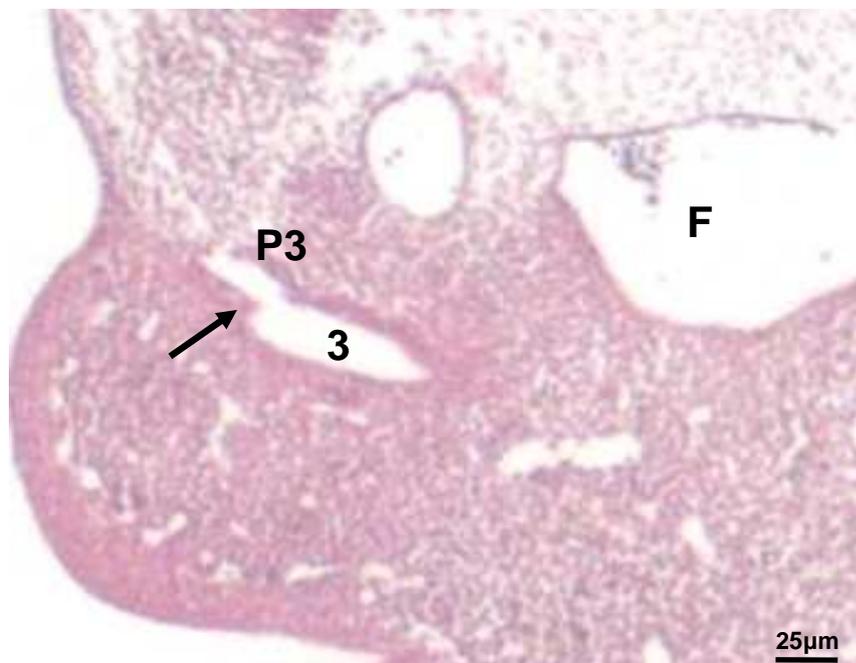


Fig. 8.a

**ER-6-12-2. Sección 48.4****12 días****Figs. 9; 9.a**

Este plano de sección craneal al anterior muestra el comienzo de los pedículos de las terceras bolsas faríngeas (**flechas**), emergiendo de ambos lados de la luz de la faringe (**F**).

El esbozo paratiroideo III (**P3**), adosado a la margen dorsolateral de la tercera bolsa faríngea (**3**), en este caso derecha, forma una pequeña columna con lumen que asciende hasta la altura del pedículo de la tercera bolsa faríngea. Tiene una longitud de 100 micras. En cualquier caso, se comprueba que los esbozos del futuro timo (tercera bolsa faríngea) y de las glándulas paratiroides III (labio dorsal del tercer surco faríngeo) son totalmente independientes entre sí, denunciando el diferente origen de uno y otro, endodérmico para el timo y ectodérmico para la glándula paratiroides.

El cuarto arco arterial faríngeo (**4a**) ha cursado, como ya se ha señalado en alguna ocasión anterior, craneal a la cuarta bolsa faríngea y en esta sección precisamente alcanza por su extremo distal la aorta dorsal (**A**) del mismo lado.

ER-6-12-2 / 48.4

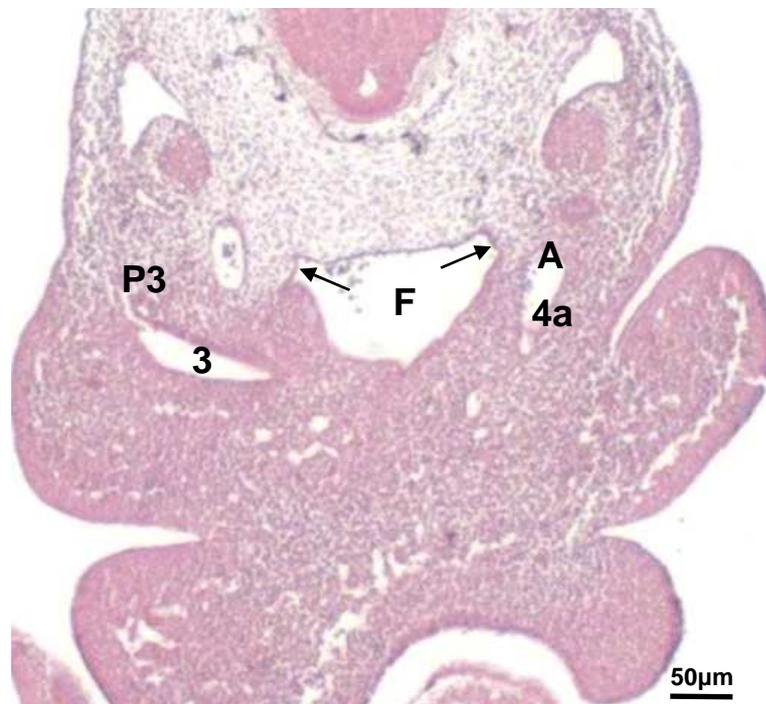


Fig. 9

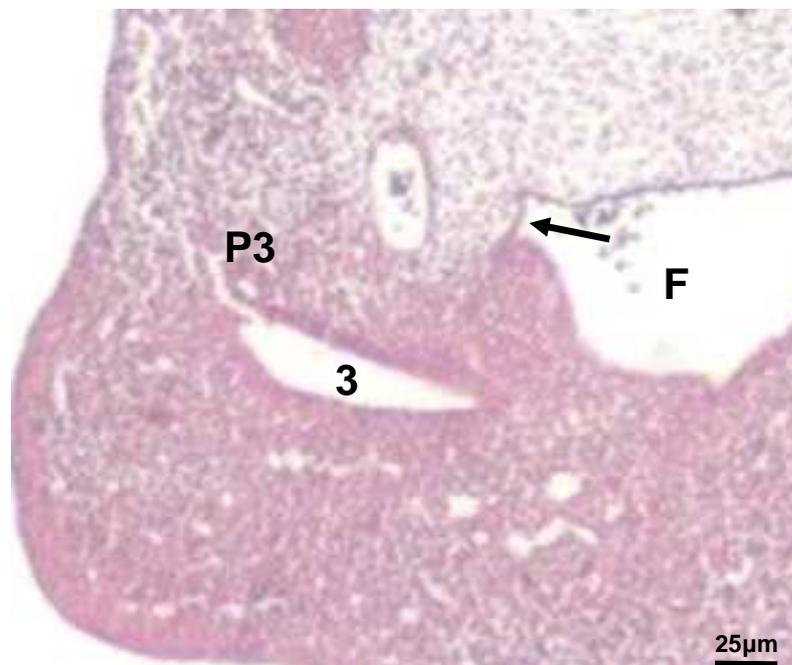


Fig. 9.a

**ER-6-12-2. Sección 48.2**

**12 días**

**Figs. 10; 10.a**

En un plano más craneal al anterior se comprueba, efectivamente, que el esbozo de la paratiroides III (**P3**) termina en cúpula, a cuyo nivel ya se ha perdido el lumen de la columna paratiroidea. Así pues, la porción más craneal de la glándula paratiroides III se sitúa precisamente a la altura de la emergencia del pedículo de la tercera bolsa faríngea (**3**) en total comunicación con la faringe (**F**) de donde procede.

ER-6-12-2 / 48.2

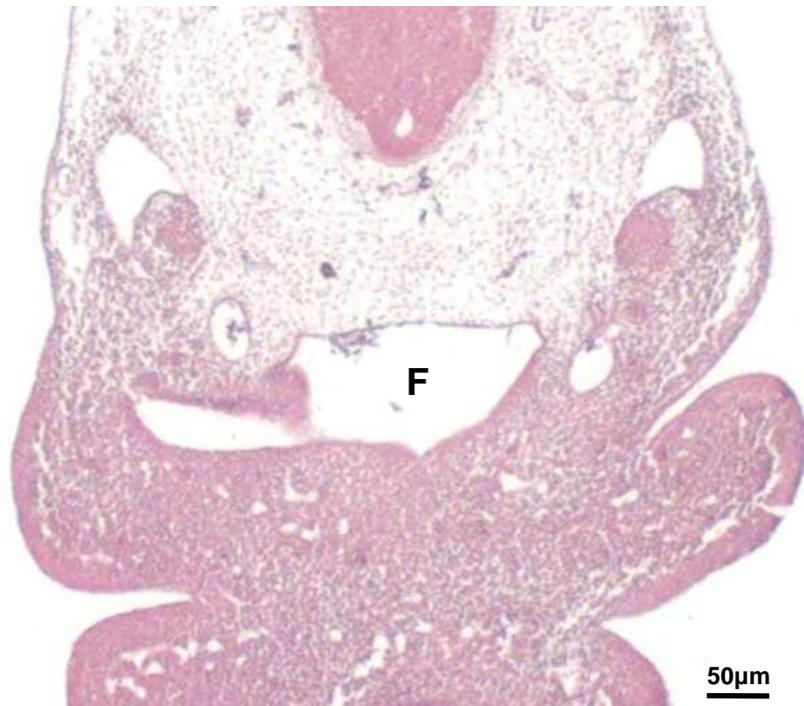


Fig. 10

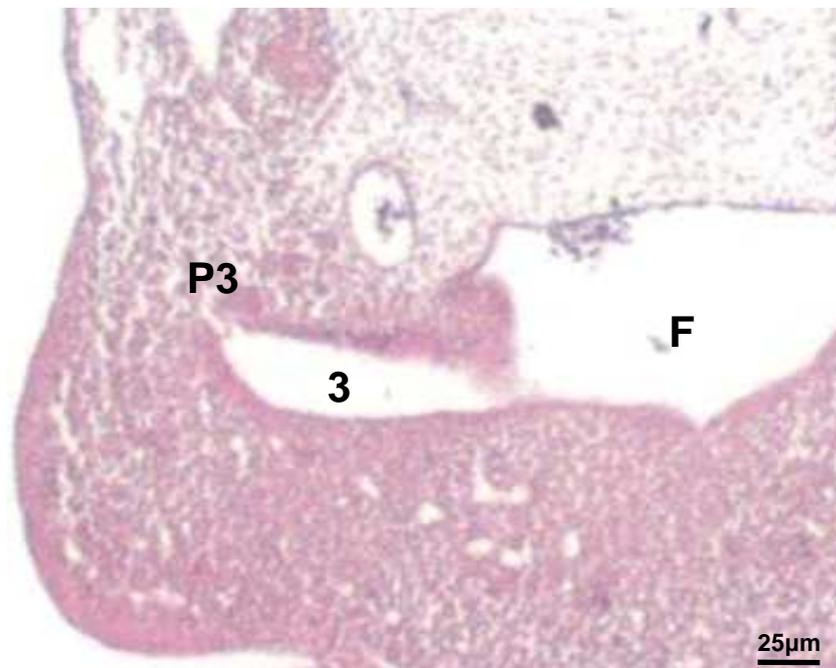


Fig. 10.a

**ER-6-12-2. Sección 47.1**

**12 días**

**Figs. 11; 11.a**

Mientras que en el lado derecho se sigue apreciando el pedículo de la tercera bolsa faríngea **(3)** unido a la luz de la faringe **(F)**, por la oblicuidad del corte se pueden analizar ahora las mismas estructuras en el lado izquierdo.

Se hace evidente que la porción más distal de la tercera bolsa faríngea **(3)** del lado izquierdo llega al fondo del tercer surco faríngeo **(3s)**, de cuya luz está separada por la membrana faringobranquial tercera **(flecha)**. Su longitud total es de 100 micras. A esta altura, inmediatamente por fuera de la membrana faringobranquial citada, el ectodermo del labio dorsal del tercer surco faríngeo **(3s)**, ligeramente poliestratificado, que representa el esbozo de la paratiroides III **(P3)**, inicia tímidamente un proceso de invaginación.

ER-6-12-2 / 47.1

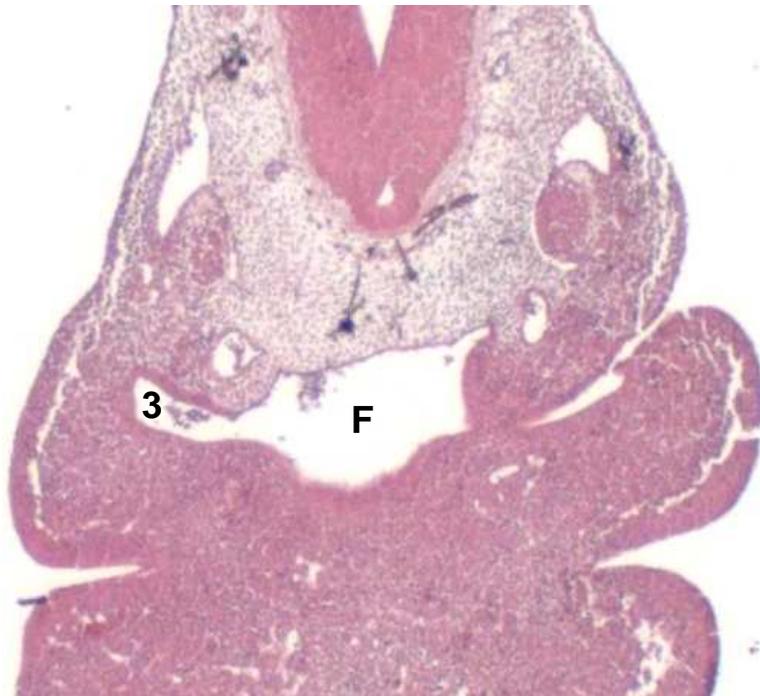


Fig. 11

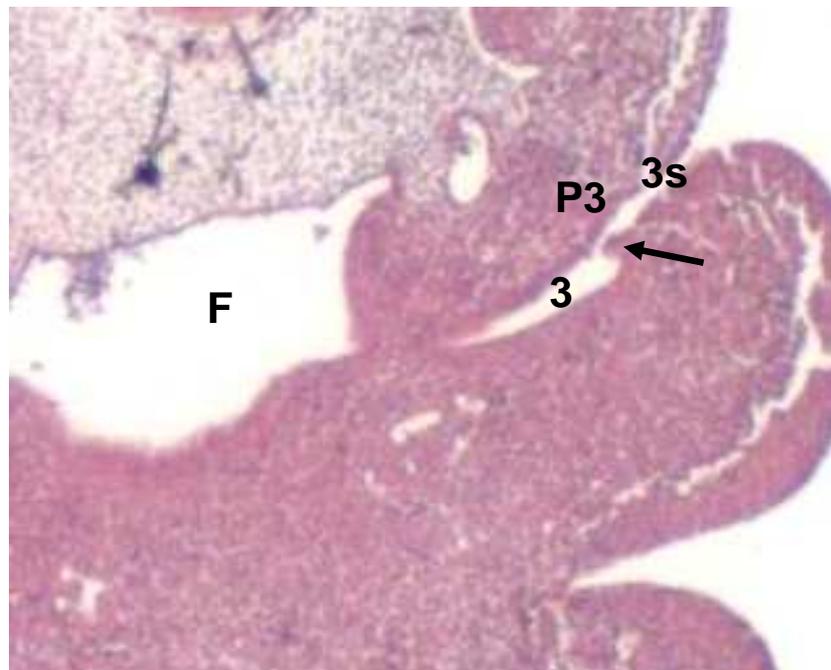


Fig. 11.a

**ER-6-12-2. Sección 46.4**

**12 días**

**Figs. 12; 12.a**

En el lado izquierdo, al igual que hemos visto en el lado derecho, el esbozo paratiroideo III (**P3**) termina invaginándose en el mesénquima subyacente del tercer arco faríngeo, ascendiendo en la vecindad del extremo dorsolateral de la bolsa faríngea tercera (**3**), para terminar alcanzando el nivel donde se encuentra el pedículo de la tercera bolsa faríngea del mismo lado unido a la faringe (**F**). Es importante resaltar una vez más que el esbozo paratiroideo que ha surgido del labio dorsal del tercer surco faríngeo (material ectodérmico) se encuentra siempre independiente y aislado de la tercera bolsa faríngea, esbozo tímico (material endodérmico).

ER-6-12-2 / 46.4

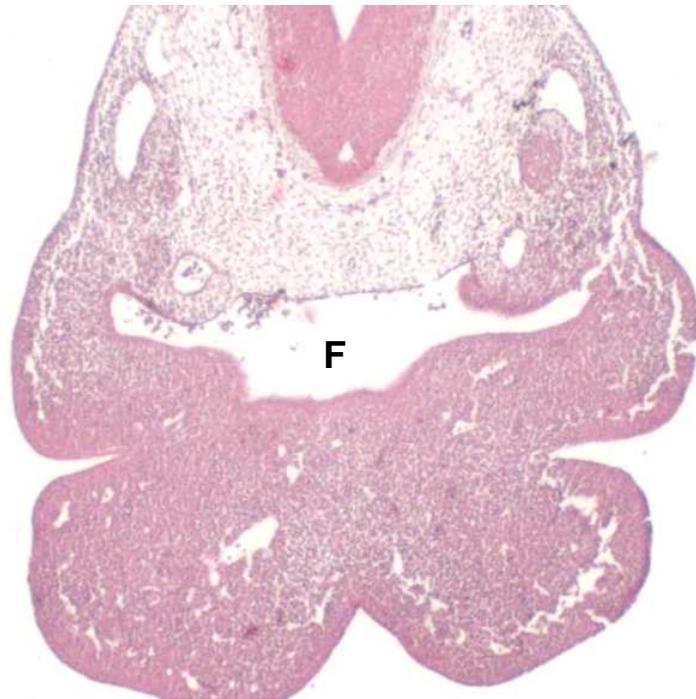


Fig. 12

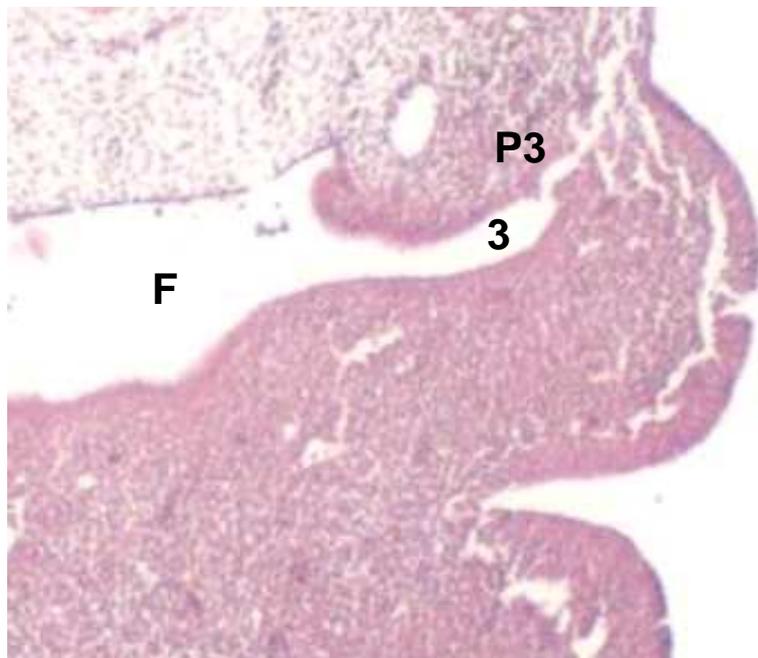


Fig. 12.a

**PROCOLO 3**

**13 días**

**ER-1-13-1. Sección 63.6****13 días****Figs. 1; 1.a**

En el plano de sección más craneal de esta serie es llamativa la imagen del curso de los sextos arcos arteriales faríngeos **(6a)** en su totalidad, cuyos extremos posteriores están próximos a enlazar con las respectivas aortas dorsales **(A)**. En la línea media se sitúa la faringe **(F)** y la laringe **(L)**, la cual es circundada por los citados arcos y en la que se observa la lámina ventral cuyo extremo anterior abotonado corresponde al futuro conducto laringo-supraglótico que está en fase sólida. El conjunto de la laringofaringe está circunscrita por el llamado esfínter externo de la laringe, a este nivel constituido por la masa del futuro constrictor inferior de la faringe y las masas celulares del llamado esfínter interno, que dará origen a la musculatura intrínseca de la laringe.

Lateral con relación a los extremos posteriores de los sextos arcos arteriales faríngeos se observan los elementos del futuro paquete vásculonervioso del cuello, en el que están representados la vena yugular interna **(Y)**, como el elemento más lateral y ventral, y medial el nervio vago **(X)**. Lateral a la vena yugular interna cursa el nervio hipogloso **(XII)**.

Inmediatamente ventral al nervio vago **(X)** y excéntrico al curso de los sextos arcos arteriales faríngeos **(6a)**, se encuentran dispuestos casi de forma simétrica las cuartas bolsas faríngeas **(4)**, que a este nivel son sólidas y a la sección horizontal adoptan una imagen ovoidea cuyo polo posterior es más globoso que el anterior. Dichas bolsas buscan la aproximación del primordio impar y medio del tiroides para adosarse a las expansiones dorso-cráneo-laterales del mismo, o sea, los futuros lóbulos tiroideos.

ER-1-13-1 / 63.6

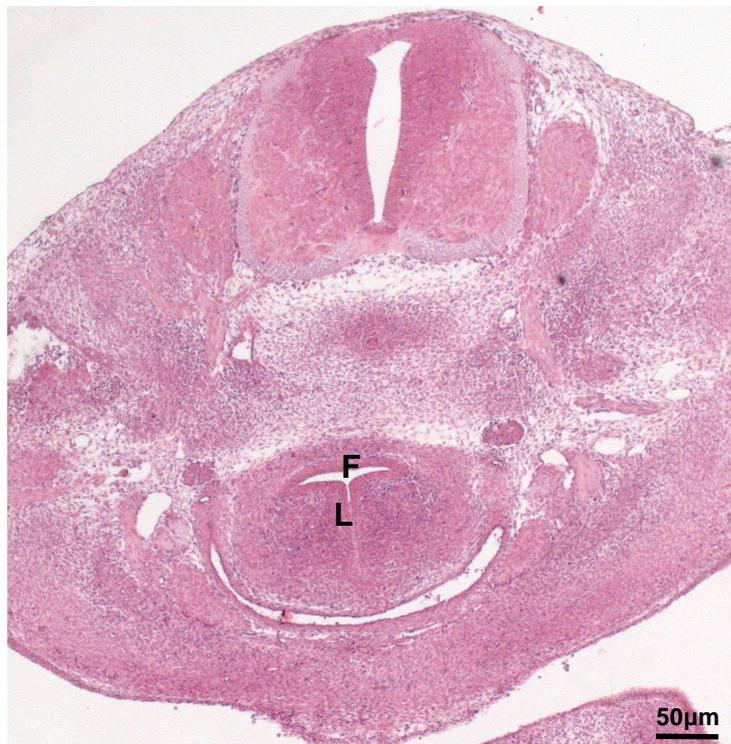


Fig. 1

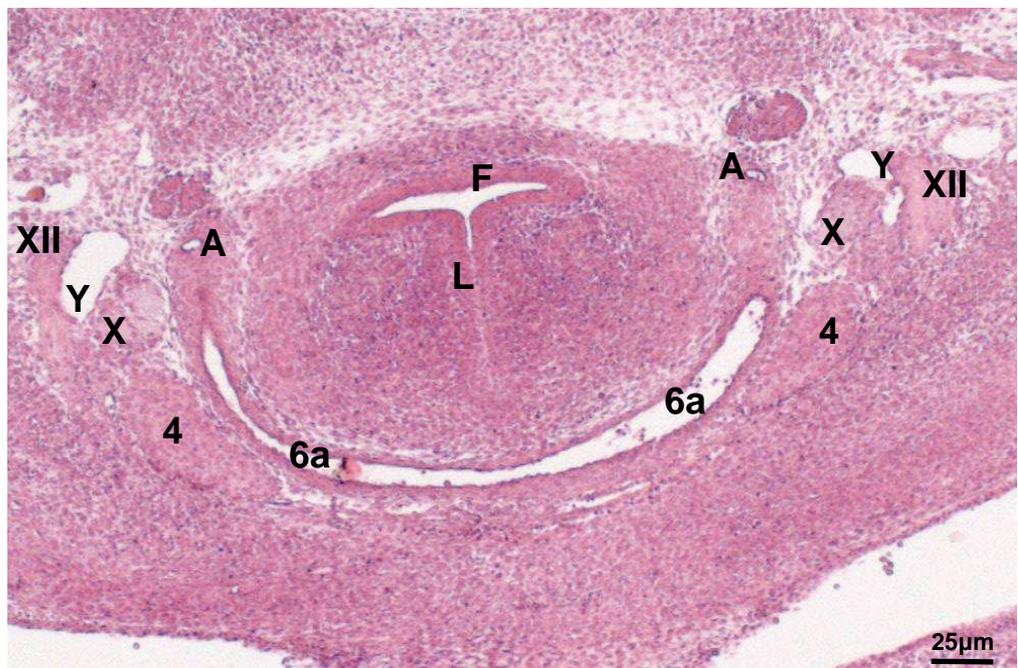


Fig. 1.a

**ER-1-13-1. Sección 62.5****13 días****Figs. 2; 2.a**

En dirección craneal, este plano centrado en la estructura de la faringe (**F**) y de la laringe (**L**), muestra de nuevo los elementos del paquete vásculonervioso del cuello, como la vena yugular interna (**Y**), en situación lateral, y el nervio vago (**X**) ventromedial. Inmediatamente anterior y ligeramente medial y excéntricas al curso de los cuartos arcos arteriales faríngeos (**4a**), se observa la cuarta bolsa faríngea (**4**) de sendos lados, ahora con una clara luz en su interior y totalmente independientes de la faringe de donde procedieron.

A la altura de los cuartos arcos arteriales faríngeos se halla en la línea media la representación del tiroides impar y medio (**TM**), situado inmediatamente ventral a la lámina anterior de la laringe y de las masas celulares mesenquimatosas que rodean látero y ventralmente a la citada lámina. La parte mediosagital del citado esbozo impar y medio del tiroides corresponde al extremo inferior del cordón sólido del conducto tirogloso y que, en estos momentos, representa el lóbulo piramidal.

ER-1-13-1 / 62.5

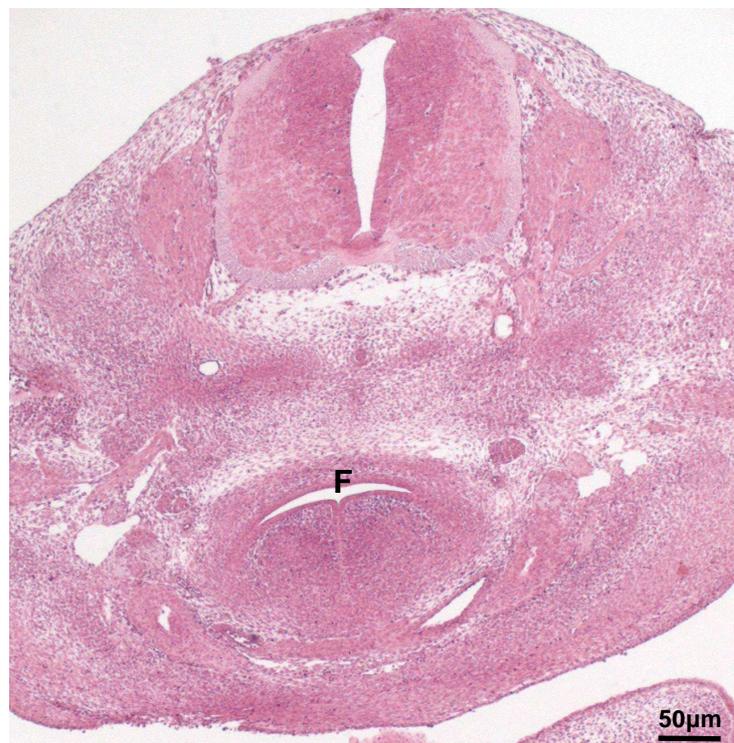


Fig. 2

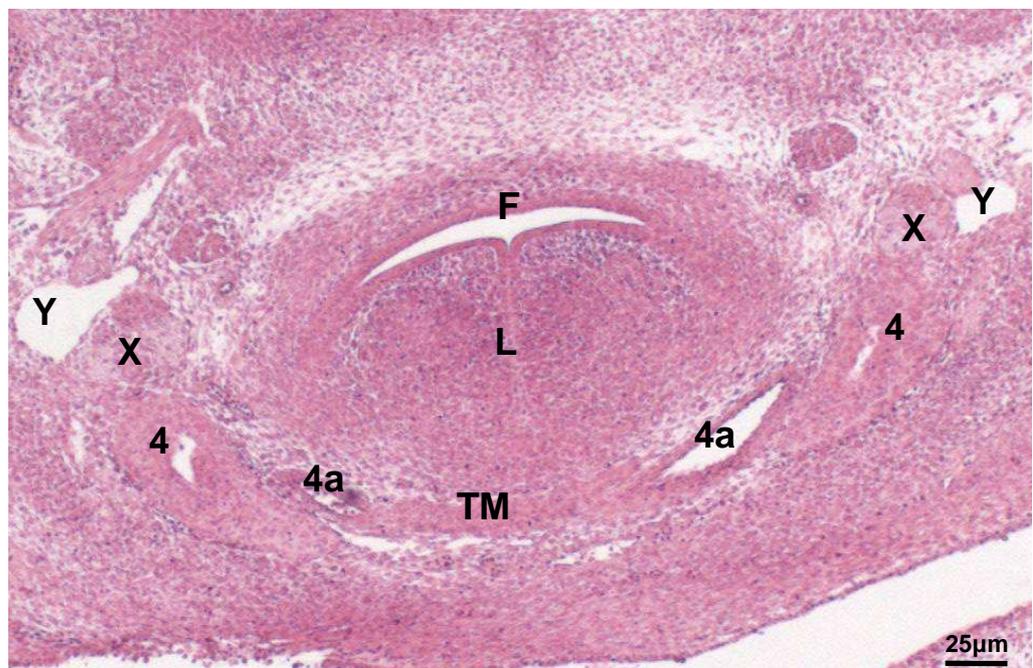


Fig. 2.a

**ER-1-13-1. Sección 61.6****13 días****Figs. 3; 3.a**

A la altura del cuarto arco arterial faríngeo **(4a)**, suprayacente a la convexidad del mismo en la línea mediosagital, donde se han originado los ramos derecho e izquierdo de dicho arco, se halla la representación del tiroides impar y medio **(TM)**, situado inmediatamente anterior a la lámina ventral de la laringe **(L)**. Como se ha señalado en la sección anterior, la porción mediosagital del esbozo impar y medio del tiroides corresponde al extremo inferior del cordón sólido del conducto tirogloso, pero además la morfogénesis tiroidea ha progresado de tal modo que a partir de este extremo se han desprendido en dirección láterodorsocraneal cordones celulares epiteliales que quedan en su desarrollo inmediatamente en contacto con el curso de los cuartos arcos arteriales faríngeos.

Las cuartas bolsas faríngeas **(4)** aparecen desprendidas de la faringe **(F)** y excéntricas al curso de los cuartos arcos arteriales **(4a)**, adoptando al corte horizontal una forma ovoidea con su porción posterior más globosa y conservando aún luz. El extremo anterior más afilado que el posterior progresa hacia la línea media hasta establecer contacto con la expansión más dorsal y lateral del tiroides impar y medio. En la luz de sendas cuartas bolsas **(4)** destaca el aspecto típico de las mismas, ya señalado en estadios previos, con la presencia de una masa de tejido conjuntivo que la ocupa parcialmente **(flechas)**, fruto de un proceso de depresión o herniación de su techo a causa de la presión ejercida por el curso del cuarto arco arterial faríngeo.

Lateral con relación a las cuartas bolsas faríngeas **(4)**, con un curso dorsomedial, discurren las neurofibrillas del nervio hipogloso **(XII)**.

ER-1-13-1 / 61.6



Fig. 3

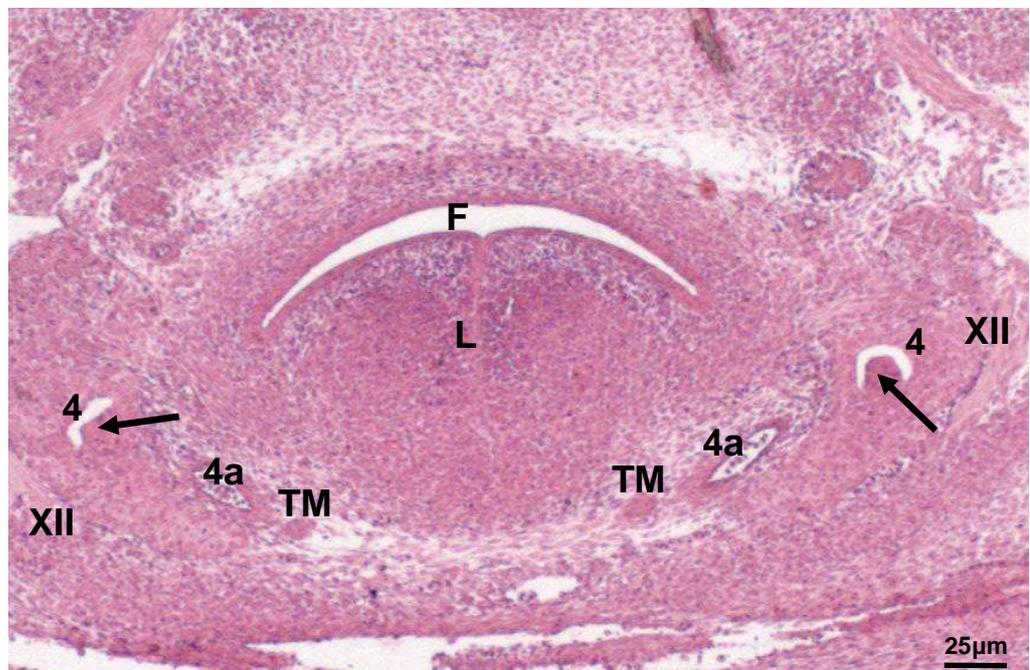


Fig. 3.a

**ER-1-13-1. Sección 60.1**

**13 días**

**Figs. 4; 4.a**

Un plano de sección más craneal muestra que lateral con relación a las márgenes derecha e izquierda de la faringe (**F**), pero aisladas de ellas, se encuentran las terceras bolsas faríngeas (**3**), es decir, los primordios tímicos, de las cuales, la izquierda presenta un pequeño lumen, reliquia de la luz de dicha bolsa.

Las citadas bolsas se encuentran dorsales con relación a los segmentos de los terceros arcos arteriales faríngeos (**3a**) que darán lugar a las respectivas arterias carótidas comunes.

Inmediatamente en situación medial y dorsal, adosadas al respectivo primordio tímico, se encuentra una masa celular uniforme y homogénea, cuya margen medial tiene forma semiesférica en esta plano y en comparación con el humano recuerda el aspecto que por estos momentos del desarrollo tienen los primordios de las glándulas paratiroides III (**P3**), las cuales se interponen entre la tercera bolsa (**3**) y la margen lateral de la faringe (**F**).

ER-1-13-1 / 60.1



Fig. 4

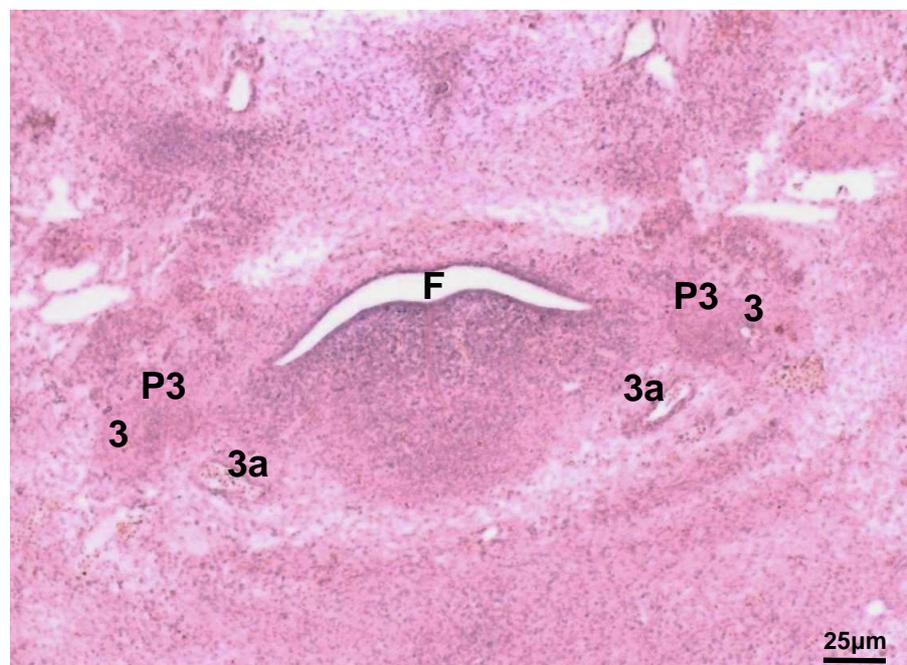


Fig. 4.a

**ER-1-13-1. Sección 59.6****13 días****Fig. 5**

Este plano de sección inmediatamente craneal al anterior, que se referencia en relación a la luz de la faringe (**F**) para mostrar en aumento el lado izquierdo, sigue evidenciando la presencia de la tercera bolsa faríngea (**3**) aún con una pequeña luz, primordio tímico izquierdo, que se sitúa inmediatamente ventral a la masa ganglionar nerviosa del ganglion plexiforme del nervio vago (**GX**).

Inmediatamente medial y ligeramente dorsal se sitúa adosado al esbozo tímico una masa celular densa que a la sección es esférica, en la que incluso es posible distinguir una estructura de cubierta capsular que corresponde al primordio de la glándula paratiroides III (**P3**).

Ventralmente al conjunto tímico-paratiroideo se aprecia una sección del tercer arco arterial faríngeo (**3a**), futura carótida común izquierda.

**ER-1-13-1. Sección 59.1****13 días****Fig. 6**

Aún en situación más craneal, es a nivel del recesus laringicus de la laringe (**L**), cuya comunicación con la luz de la faringe (**F**) aparece casi estrangulada. Esta comunicación se sitúa entre las masas aritenoideas (**a**) separadas a su vez entre sí por el surco situado en la cara anterior o suelo de la faringe correspondiente al surco faringosupraglótico (**flecha**).

A este nivel, inmediatamente ventral a la masa ganglionar del ganglion plexiforme del nervio vago (**GX**) y dorsolateral con relación al curso de las futuras arterias carótidas comunes (**Ca**), se hallan unas masas celulares circulares a la sección horizontal que corresponden a los cuernos tímicos (**Ti**).

ER-1-13-1 / 59.6

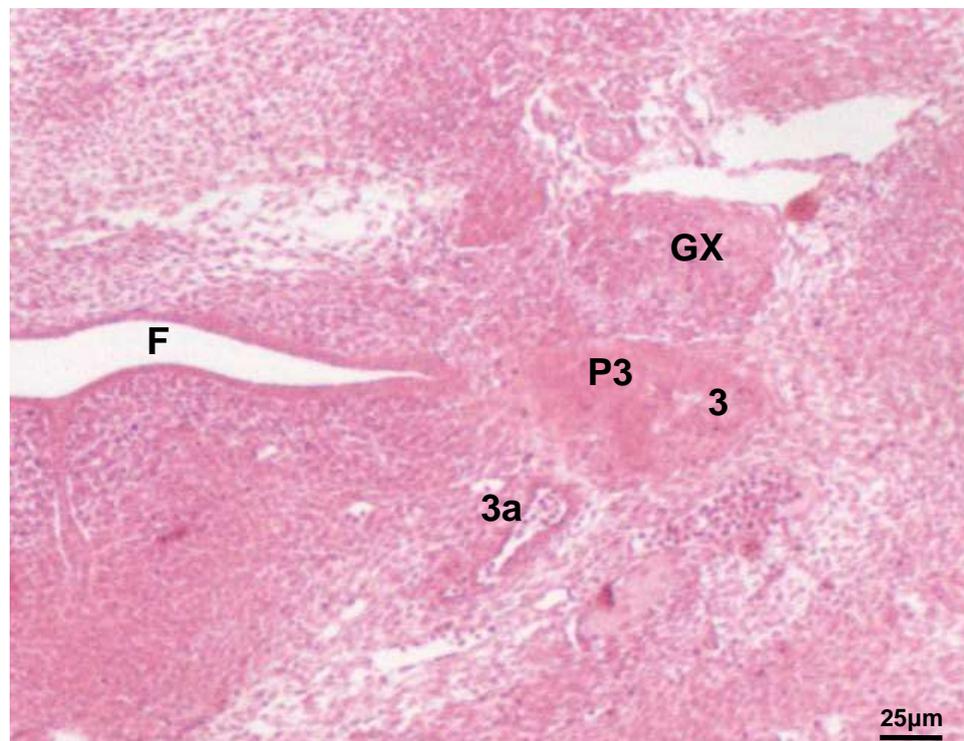


Fig. 6

ER-1-13-1 / 59.1

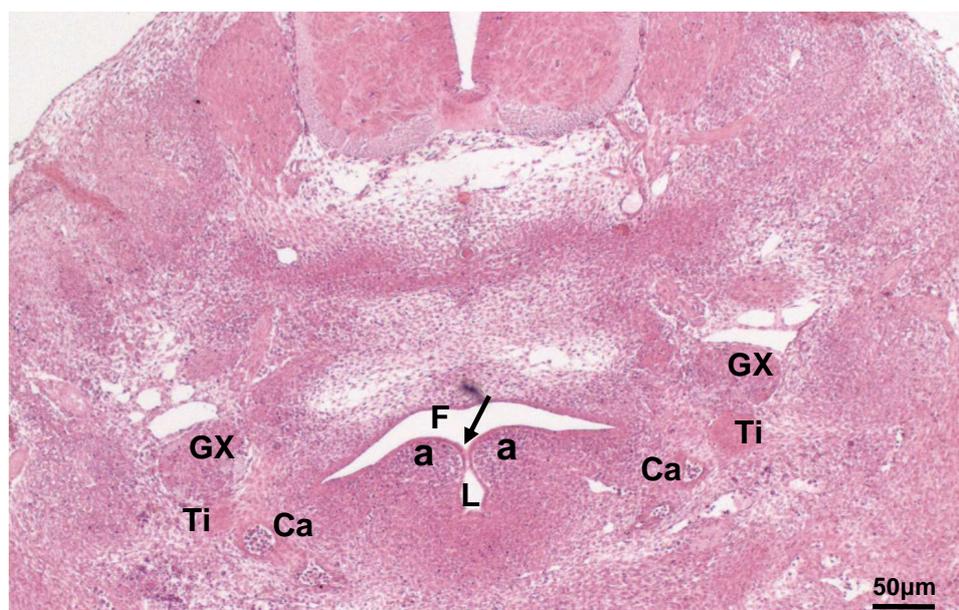


Fig. 7

**PROCOLO 4**  
**14 días**

**ER-4-14-4. Sección 69.1****14 días****Figs. 1; 1.a**

Una sección más craneal al anterior y manteniendo las estructuras de referencia en la línea media: el esófago (**E**) en su porción más superior y ventral a él la tráquea (**T**).

En espera del descenso cardiaco, se siguen apreciando las prolongaciones dorsales de los cuartos arcos arteriales faríngeos (**4a**).

En el mismo lado izquierdo, pero excéntrico al curso del mencionado cuarto arco arterial, se aprecia con nitidez la presencia del nervio vago (**X**) y lateral al mismo el paso del nervio hipogloso (**XII**). Inmediatamente ventral al nervio vago se sitúa el cuerno inferior del timo (**Ti**), derivado de la tercera bolsa faríngea homónima.

En el lado derecho también se advierte la presencia del nervio vago (**X**) y lateral el curso del nervio hipogloso (**XII**) en dirección dorsomedial. Ventral al nervio vago se sitúa igualmente el cuerno inferior del timo (**Ti**), derivado de la tercera bolsa faríngea, pero en esta ocasión por la asimetría del corte, inmediatamente dorsal al mismo y perfectamente aplicado a su polo posterior, arrastrado por éste en su descenso, se observa la glándula paratiroides III (**P3**) homónima.

ER-4-14-4 / 69.1



Fig. 1

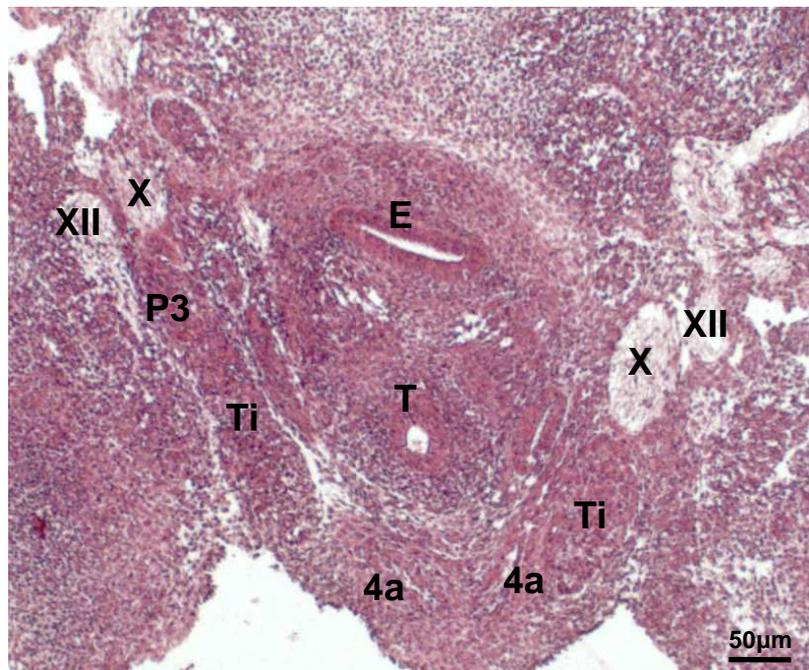


Fig. 1.a

**ER-4-14-4. Sección 67.5****14 días****Figs. 2; 2.a**

Un plano de sección aún más craneal y con los habituales elementos de referencia en la línea medio sagital: ahora ya la faringe (**F**) e inmediatamente ventral la tráquea (**T**).

Suprayacente al origen de los cuartos arcos arteriales faríngeos el extremo distal del ductus tirogloso se expande a derecha e izquierda en dirección dorsocraneal como tiroides impar y medio (**TM**), situándose ventrolateral a la tráquea, para dar origen a la mayor parte del material de los lóbulos tiroideos. Aplicado a sus extremos posteriores se halla el esbozo del tiroides lateral (**TL**) del lado correspondiente, derivado de la cuarta bolsa faríngea, que conserva aún una minúscula luz.

En el lado izquierdo, por la asimetría del corte, ventral con relación al nervio vago (**X**), lateral al cual se desliza dorsoventralmente el nervio hipogloso (**XII**), se halla el cuerno cervical del timo (**Ti**) de este lado y aplicado íntimamente a su margen posterior se secciona la glándula paratiroides III (**P3**), que ha sido arrastrada por la propia migración cráneo-caudal y dorso-ventro-medial del esbozo tímico. La citada glándula conserva una reliquia de la luz, si bien progresivamente la primitiva columna de células radiadas del primordio paratiroideo se va haciendo esférica.

ER-4-14-4 / 67.5

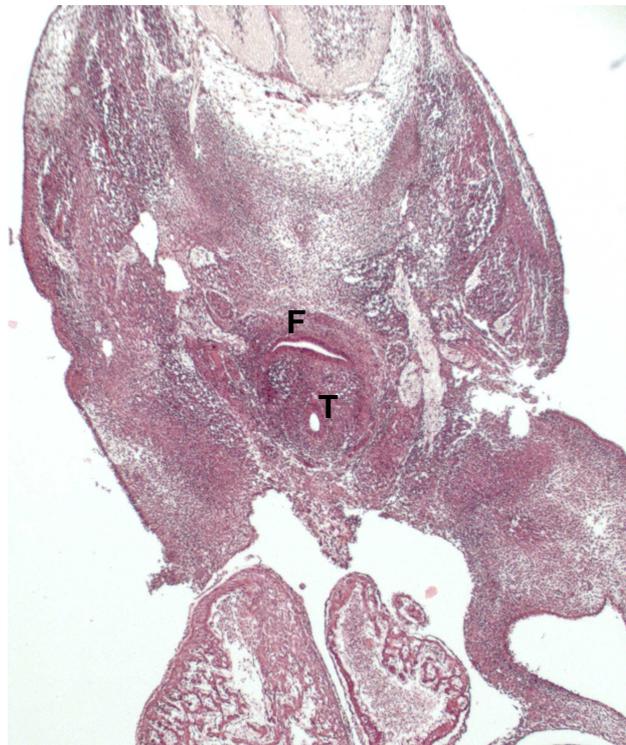


Fig. 2

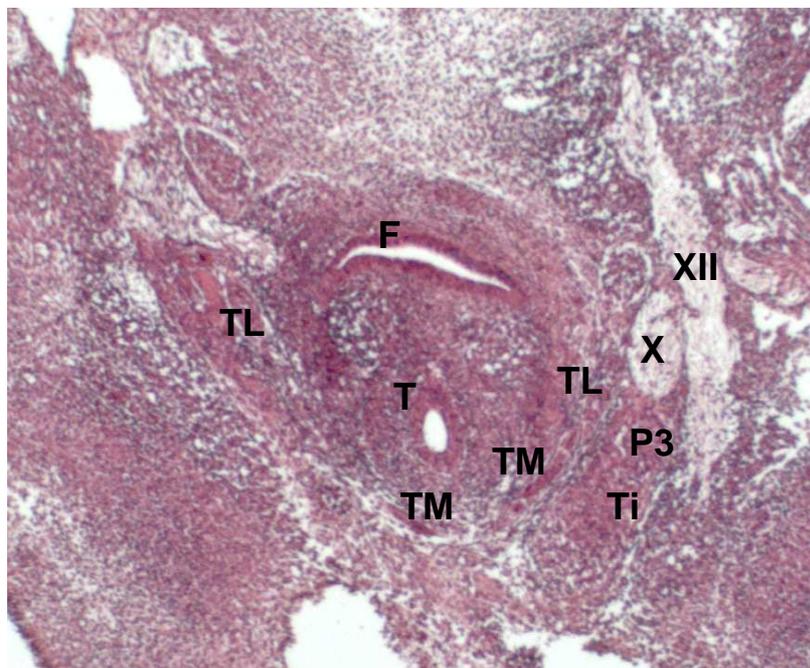


Fig. 2.a

**PROCOLO 5**  
**15 días**

**ER-5-15-2. Sección 78.6**

**15 días**

**Figs. 1; 1.a**

En esta ocasión, la lectura sistemática de los cortes seriados se presenta en sentido cráneo-caudal.

Esta primera sección muestra el esqueleto del embrión en una clara fase de condrogénesis, en la que debido a la flexura cefálica el cartílago del futuro hueso hioides (**H**) se sitúa ventral con relación al cartílago tiroideo (**CT**) que por ahora se encuentra en una fase condensativa precartilaginosa. Los mismos elementos de referencia se señalan en estas secuencias: en la línea media y en dirección dorsoventral la faringe (**F**), la laringe (**L**) y la lengua (**LE**).

El extremo superior del lóbulo tiroideo izquierdo (**TR**) queda inmediatamente dorsal al borde posterior de la lámina tiroidea correspondiente. En el lado derecho, por la asimetría del corte aún no aparece. Concéntrico al tiroideo se encuentra la porción supraglótica de la laringe (**L**) en la que se distingue dorsalmente el conducto faringosupraglótico (**fs**), inmediatamente ventral a éste y en la línea media, la lámina epitelial, cuyo borde anterior coincide con un pequeño surco de la luz de la laringe correspondiente a la parte superior del receso laríngeo embrionario.

ER-5-15-2 / 78.6

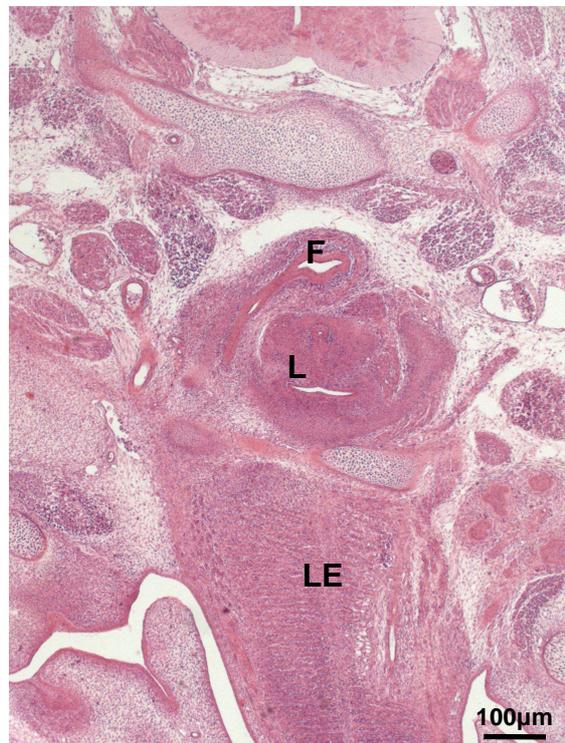


Fig. 1

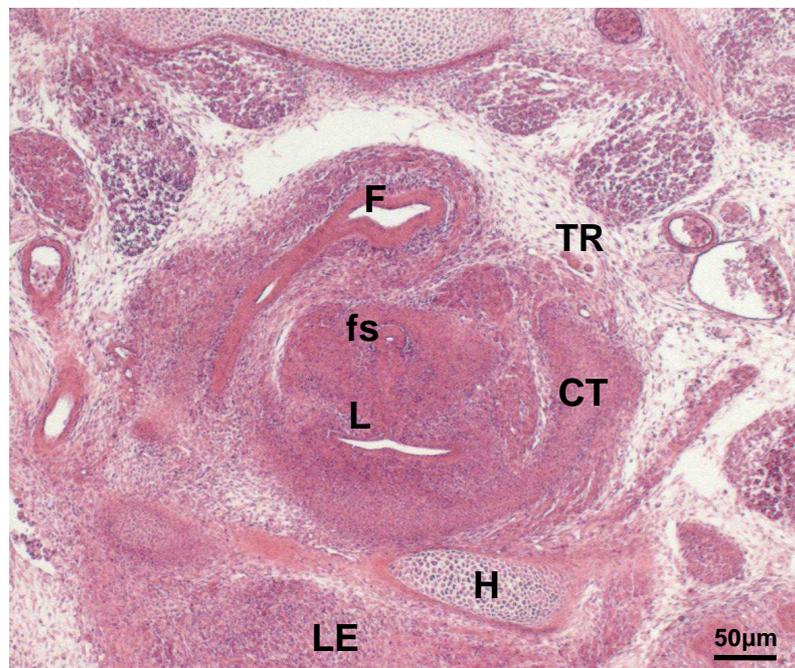


Fig. 1.a

**ER-5-15-2. Sección 80.6****15 días****Figs. 2; 2.a**

Un plano aún más caudal y con las referencias en la línea media y en dirección dorsoventral de la faringe (**F**), la laringe (**L**) y la lengua (**LE**). Concretamente, queda representada la porción supraglótica de la laringe (**L**) en la que se distingue dorsalmente el conducto faringosupraglótico (**fs**), inmediatamente ventral a éste y en la línea media, la lámina epitelial, y aún más anterior el receso laríngeo embrionario.

Debido a la asimetría de la sección, en el lado izquierdo se observa el lóbulo tiroideo (**TR**) correspondiente y ventrolateral al mismo la respectiva glándula paratiroides III (**P3**), que es la única que se ha observado originarse a partir del material del labio dorsal del tercer surco faríngeo.

El lóbulo tiroideo (**TR**) se aplica a la margen lateral del anillo y del borde izquierdo del cartílago cricoides (**CR**), que se encuentra, tanto uno como a otro lado, en fase cartilaginosa, cubiertos posteriormente por las masas del músculo cricoaritenideo dorsal (**ca**). Inmediatamente dorsal a la glándula paratiroides III (**P3**) se halla el nervio vago izquierdo (**X**), lateral al cual aparecen los otros dos elementos del paquete vasculonervioso del cuello, es decir, la vena yugular interna (**Y**) y la arteria carótida (**Ca**).

En esta fase del desarrollo tiroideo, los tiroides laterales no se observan independientes ya que se han integrado por completo en la masa de los lóbulos del tiroides correspondiente.

ER-5-15-2 / 80.6

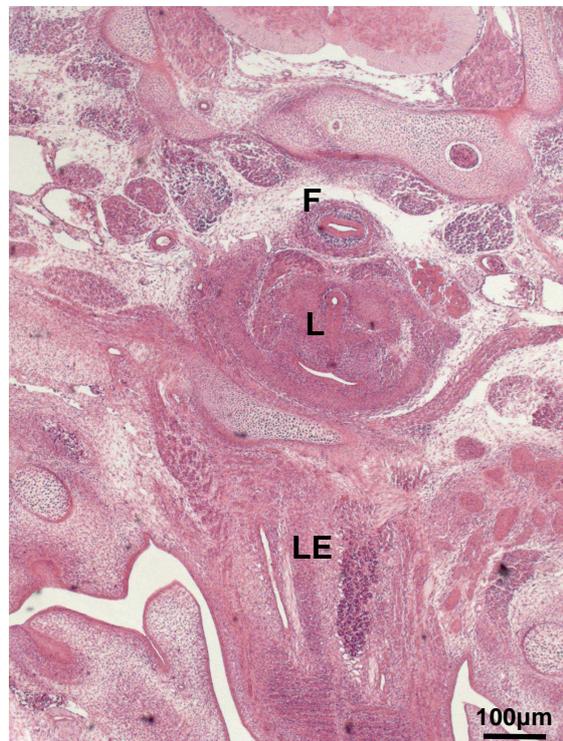


Fig. 2

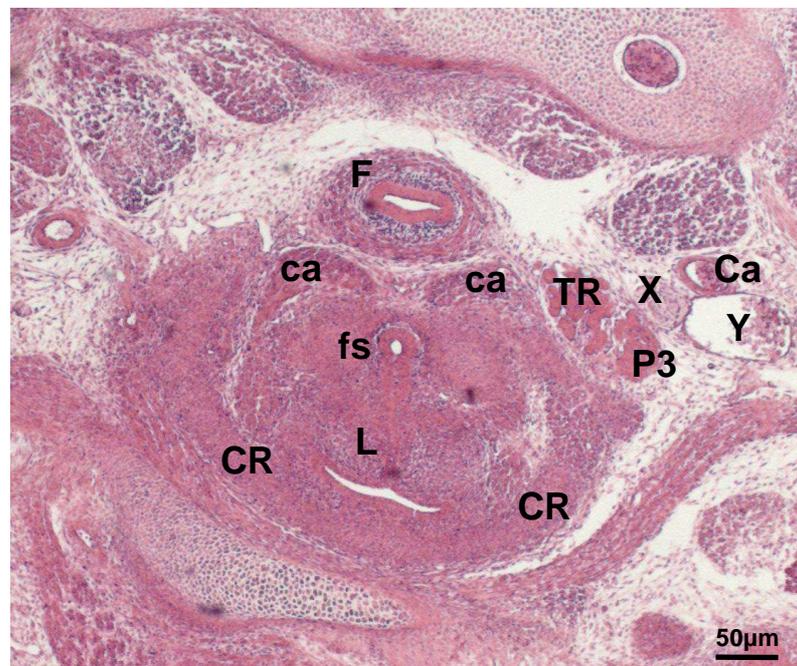


Fig. 2.a

**ER-5-15-2. Sección 84.3**

**15 días**

**Figs. 3; 3.a**

Un plano de sección caudal al anterior, en el que ahora los elementos de referencia en la línea media son el esófago (**E**), el más dorsal, la tráquea (**T**) y por la oblicuidad por la posición del ejemplar, la lengua (**LE**), como reseña más ventral.

A este nivel se secciona la parte media de sendos lóbulos tiroideos (**TR**), en los que son manifiestos los cordones celulares característicos del tiroides impar y medio, ventral a los cuales se secciona el vientre hioideo de los respectivos músculos omohioideos (**o**). Excéntrico y ventral a la tráquea y estos músculos omohioideos se encuentra la masa muscular de los músculos esternotiroideo (**et**) y esternocleidohioideo (**ec**).

ER-5-15-2 / 84.3

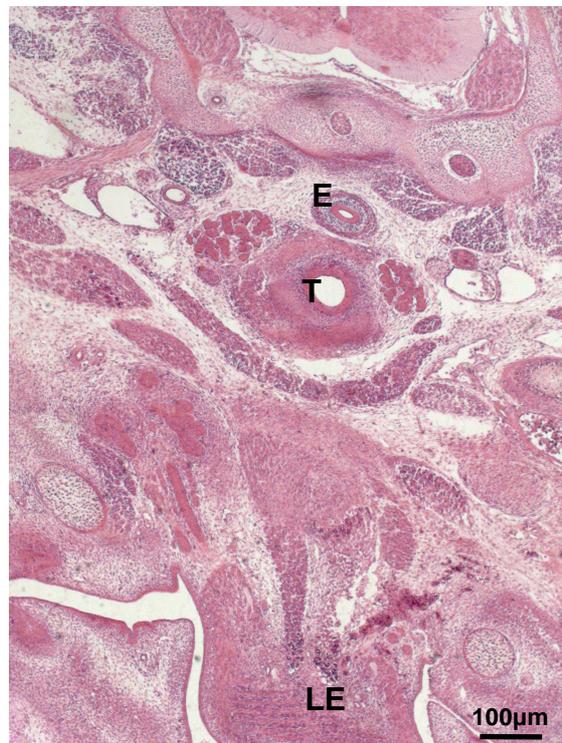


Fig. 3

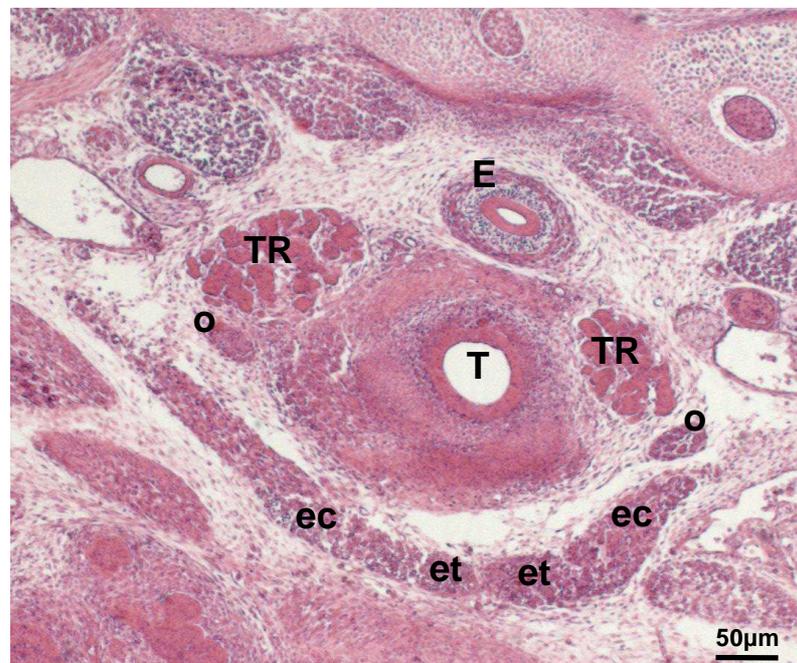


Fig. 3.a

**ER-5-15-2. Sección 87.2****15 días****Figs. 4; 4.a**

Este plano más inferior, manteniendo las referencias en la línea media de esófago (**E**), tráquea (**T**) y lengua (**LE**), muestra diferentes circunstancias en cada lado por la asimetría del corte.

El lado izquierdo permite observar que en la vecindad de la parte inferior del polo caudal del tiroides (**TR**), lateral al mismo, se encuentra el extremo superior del cuerno tímico (**Ti**) del lado correspondiente, el cual queda prácticamente emparedado entre el vientre hioideo del músculo omohioideo (**o**), situado por delante, y el nervio vago (**X**) colocado por detrás.

En el lado derecho, en cambio, lateral con relación al lóbulo tiroideo (**TR**) correspondiente, se encuentra la glándula paratiroides III homónima (**P3**) (paratiroides III ya que, como se ha señalado a propósito de la del lado izquierdo sólo es ésta la que existe en la rata, originada a partir del labio dorsal del tercer surco faríngeo homónimo), la cual queda entre el vientre hioideo del músculo omohioideo (**o**), situado por delante, y el paquete vásculonervioso del cuello, nervio vago (**X**), vena yugular interna (**Y**) y arteria carótida común (**Ca**), que ocupa una posición dorsolateral. El paquete vásculonervioso del cuello también es evidente en el lado izquierdo.

Aplicados en el área triangular que se establece en el ángulo diedro formado entre esófago (**E**) y tráquea (**T**), por una parte, y por otra la margen dorsomedial de los lóbulos tiroideos (**TR**) se encuentran los nervios laríngicos caudales (**lc**), acompañados e íntimamente relacionados con ellos, las respectivas arterias tiroideas inferiores (**ti**).

En situación ventral se puede señalar el plano muscular hioideo con la estructura muscular de sendos músculos esternotiroideos (**et**) y lateral a ellos los músculos esternocleidohioideos (**ec**).

ER-5-15-2 / 87.2

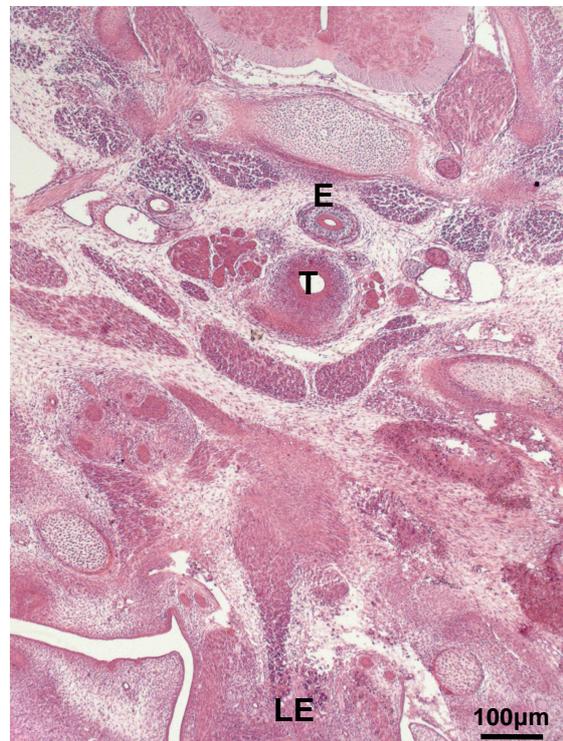


Fig. 4

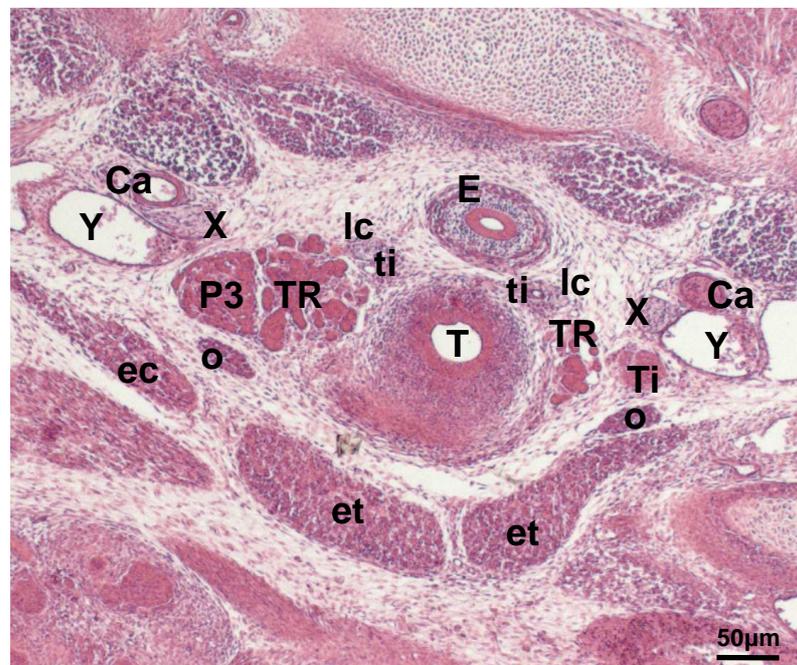


Fig. 4.a

**ER-5-15-2. Sección 89.1****15 días****Figs. 5; 5.a**

Un plano de sección muy próximo y caudal al anterior con las mismas referencias generales en la línea media en dirección dorsoventral: esófago **(E)**, tráquea **(T)** y lengua **(LE)**.

La asimetría del corte nos permite analizar diferentes estructuras en uno y otro lado.

En el lado izquierdo se hace más evidente el cuerno tímico **(Ti)**, manteniendo lógicamente la misma situación entre el músculo omohioideo **(o)** por delante y el nervio vago **(X)** por detrás.

Prácticamente se deja de seccionar el lóbulo tiroideo izquierdo **(TR)**, aunque resta una pequeñísima porción que sirve de unión al istmo tiroideo **(flecha)** enlazando con el lóbulo tiroideo derecho **(TR)**.

En ambos lados se aprecian las estructuras que conforman el paquete vásculonervioso del cuello: nervio vago **(X)**, vena yugular interna **(Y)** y arteria carótida común **(Ca)**.

También se distingue el plano muscular hioideo, situándose ventralmente los músculos esternotiroideos **(et)** y lateral a ellos los músculos esternocleidohioideos **(ec)** para quedar dorsal y lateral a éstos los respectivos vientres anteriores de los músculos omohioideos **(o)**.

ER-5-15-2 / 89.1

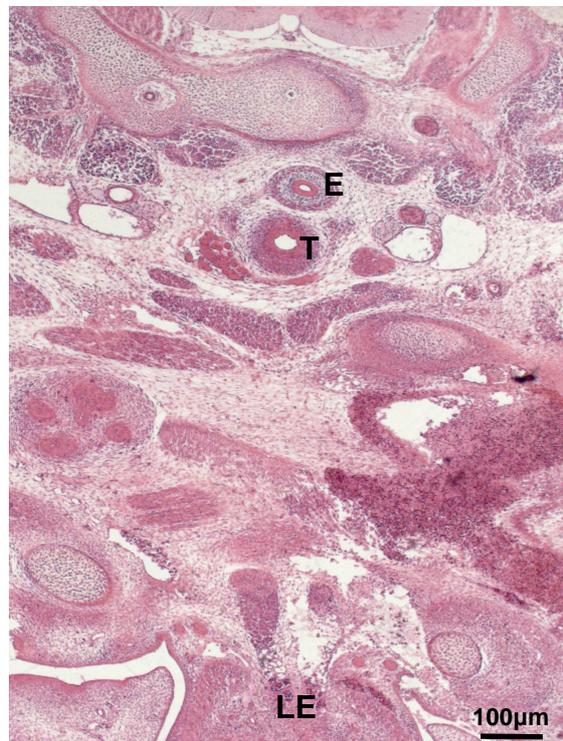


Fig. 5

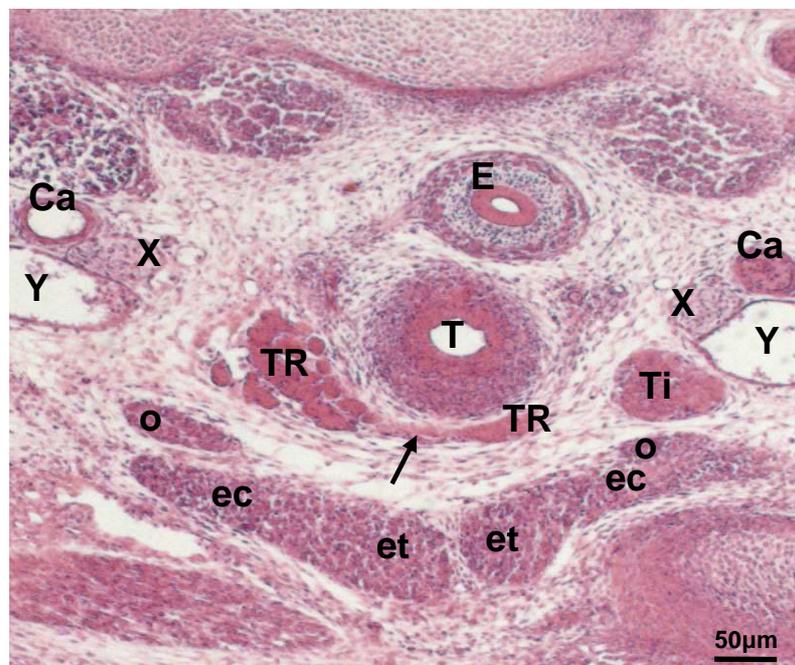


Fig. 5.a

**ER-5-15-2. Sección 91.3**

**15 días**

**Figs. 6; 6.a**

Se alcanza con esta sección un plano tan caudal en el que ya no hay señales de glándula tiroides y sólo se aprecian, de las estructuras faríngeas, las correspondientes a sendos tímicos (**Ti**), derivados de las terceras bolsas faríngeas.

En la línea media como elementos referentes: esófago (**E**), tráquea (**T**) y lengua (**LE**), enunciados en dirección dorsoventral.

Los cuernos tímicos (**Ti**) adoptan a la sección distintas morfologías debido a la asimetría del plano, situándose ventrolaterales con relación a la tráquea (**T**), mediales con relación al paquete vásculonervioso del cuello: nervio vago (**X**), arteria carótida común (**Ca**) y principalmente a la vena yugular interna (**Y**) y dorsales a la musculatura hioidea del cuello, concretamente a los músculos esternotiroideo (**et**) y esternocleidohioideo (**ec**).

ER-5-15-2 / 91.3

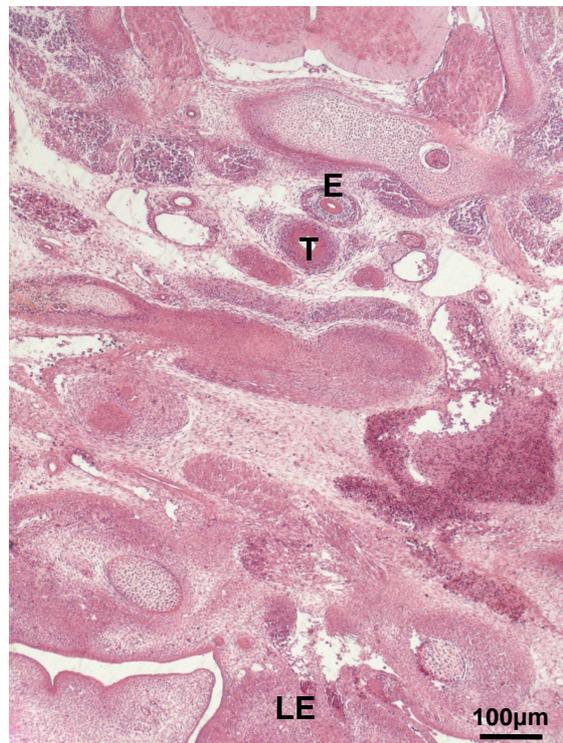


Fig. 6

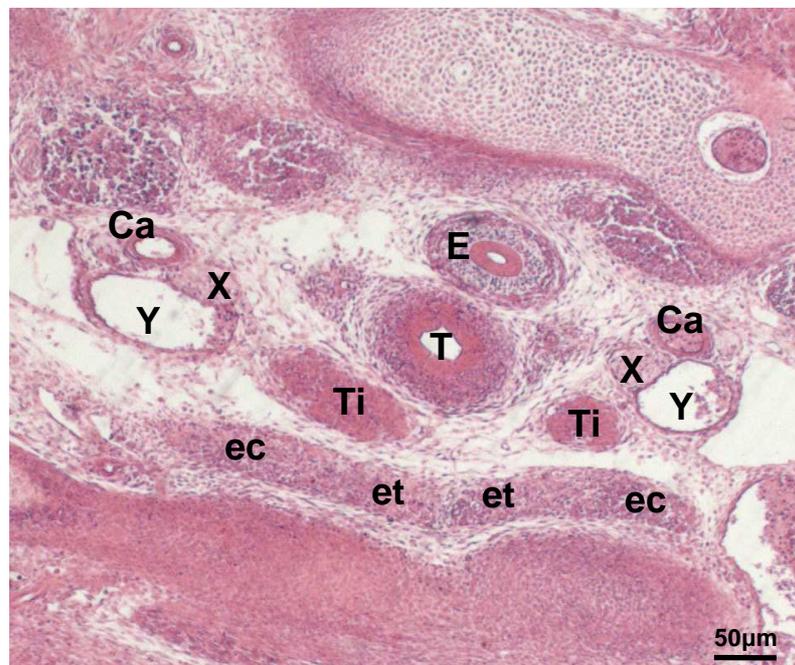


Fig. 6.a

**ER-5-15-2. Sección 100.4****15 días****Figs. 7; 7.a**

Caudales con relación a los cuernos tímicos se observan ahora los lóbulos derecho e izquierdo del timo (**Ti**), en clara fase de lobulillación, unidos entre sí por la fisura interlobular de tejido conjuntivo o rafe interlobular tímico (**flecha**). A este nivel, los timos, que se encuentran mediales a la voluminosas venas yugulares internas (**Y**) próximas a recibir el desagüe de las venas subclavias (**vs**) respectivas, se encuentran enmarcados en un área que circunscribe las primeras costillas (**co**) en clara fase cartilaginosa, articulándose ventralmente con el futuro manubrio del esternón (**e**) y dorsalmente con la primera vértebra dorsal (**vd**).

Sendos lóbulos se sitúan dorsal con relación al origen de los músculos hioideos del cuello, esternotiroideo (**et**) más medial y esternocleidohioideo (**ec**) más lateralmente mientras que dorsolateralmente con el paquete vásculonervioso del cuello estando en íntima relación con los nervios neumogástricos (**X**) y las respectivas carótidas (**Ca**). En el ángulo diedro que forman tráquea (**T**) y esófago (**E**) se sitúan los respectivos nervios laríngicos caudales (**lc**).

En la parte derecha, lateral con relación a la vena yugular interna (**Y**) del mismo lado se encuentra la continuación de la arteria subclavia (**as**) con la axilar (**aa**), en cuya vecindad se encuentra la vena subclavia (**vs**), próxima a enlazar con la respectiva vena yugular interna (**Y**).

ER-5-15-2 / 100.4



Fig. 7

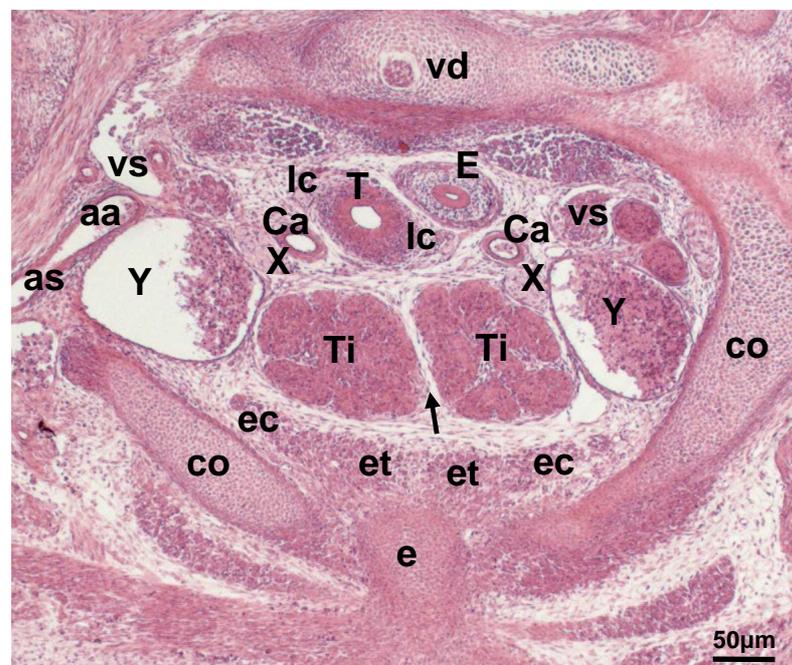


Fig. 7.a

**ER-5-15-2. Sección 105.3**

**15 días**

**Figs. 8; 8.a**

La última y más caudal de las secciones muestra aún los elementos que hemos fijado como referencias generales en la línea media: esófago **(E)** y tráquea **(T)**, así como el extremo inferior de los lóbulos tímicos **(Ti)**. Sendos lóbulos cranealmente están adosados por sus caras internas, situándose entre ambos el correspondiente rafe, mientras que en dirección caudal terminan separándose ligeramente entre sí. Tienen una longitud de 1290 micras.

Dorsal a ellos, las arterias carótidas comunes **(Ca)** y los nervios vagos **(X)**.

ER-5-15-2 / 105.3



Fig. 8

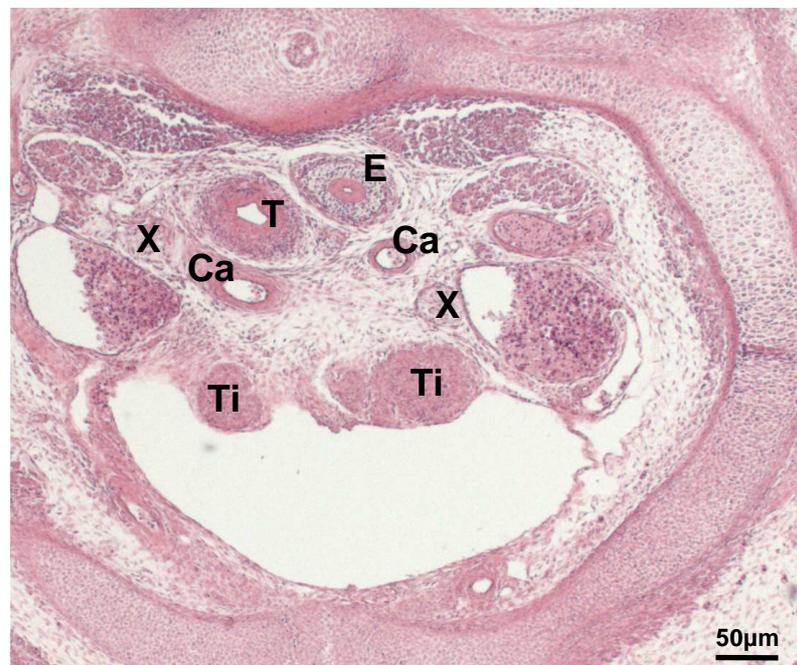


Fig. 8.a

**PROCOLO 6**

**16 días**

**ER-7-16-6. Sección 61.1****16 días****Figs. 1; 1.a**

Este ejemplar, al igual que el anterior, se presenta siguiendo una secuencia en sentido cráneocaudal. Los planos son también asimétricos, de tal modo que el lado izquierdo es más craneal que el derecho.

De nuevo, como elementos de referencia en la línea media, en posición dorsal la faringe (**F**) y ventral la laringe (**L**) y aún más la lengua (**LE**). En realidad, se trata de la laringofaringe, observándose el vestíbulo laríngeo dorsal a la sínfisis del cartílago tiroides (**CT**), lo que constituye el “recessus laringicus”, suma de dos semilunas con luz que se unen en la línea media. En su suelo se marca un surco que dorsalmente se continúa con la lámina epitelial de la laringe, obstruyendo la luz de la supraglotis, situada inmediatamente caudal al vestíbulo laríngeo. La laringe (**L**) se encuentra rodeada por las condensaciones mesenquimales de su musculatura intrínseca.

Así pues, este es el plano más superior de todos y, por la asimetría del corte, en el lado izquierdo, y no aún en el derecho, se secciona la parte más craneal del lóbulo tiroideo (**TR**) del lado correspondiente, situado inmediatamente dorsal al mesénquima precartilaginoso del borde posterior de la lámina tiroidea izquierda (**CT**) y medial con relación al paquete vásculonervioso del cuello, concretamente a la arteria carótida común o primitiva izquierda (**Ca**). Inmediatamente ventral a la misma se sitúa el nervio vago (**X**) y lateral la vena yugular interna (**Y**).

ER-7-16-6 / 61.1



Fig. 1



Fig. 1.a

**ER-7-16-6. Sección 61.4**

**16 días**

**Figs. 2; 2.a**

Este plano de sección ligeramente más caudal al anterior, manteniendo los mismos puntos de referencia sagitales: faringe **(F)**, laringe **(L)** y lengua **(LE)**, nos centran en el lado izquierdo.

Medial a las estructuras del paquete vásculonervioso del cuello: vena yugular interna **(Y)**, arteria carótida común **(Ca)** y nervio vago **(X)** y dorsal al mesénquima precartilaginoso del borde posterior de la lámina tiroidea izquierda **(CT)** destaca la presencia del lóbulo izquierdo del tiroides **(TR)**. Este muestra dos tipos de celularidad: uno, formado por islotes de cordones celulares pertenecientes al tiroides impar y medio y, otro, que forma una masa de células que no están dispuestas cordonalmente y que se sitúan en la margen dorsolateral del citado lóbulo tiroideo, masa que presuntamente creemos se trata del tiroides lateral del lado correspondiente.

ER-7-16-6 / 61.4



Fig. 2

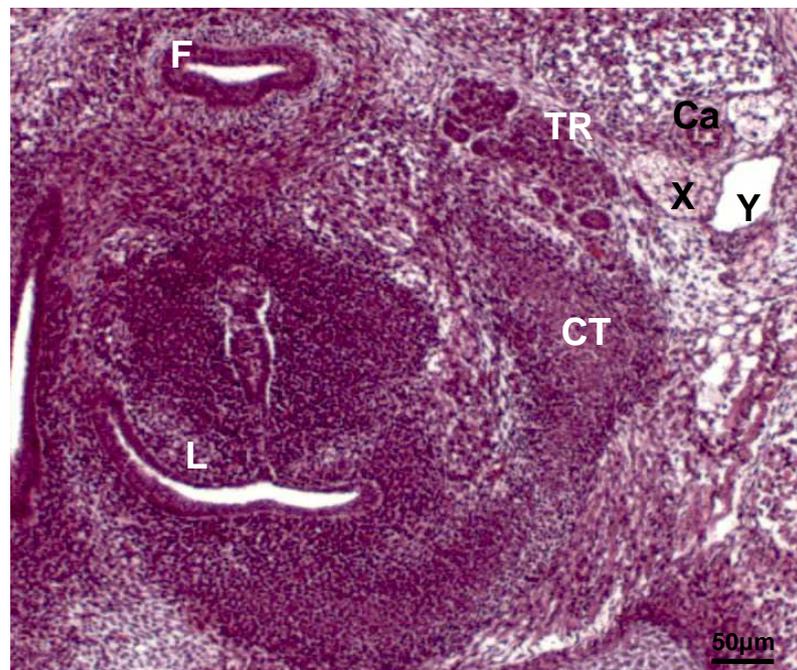


Fig. 2.a

**ER-7-16-6. Sección 63.6**

**16 días**

**Figs. 3; 3.a**

Con los mismos elementos guía en la línea media, pero centrados en la faringe (**F**) y la laringe (**L**), se aborda este nuevo plano de sección.

Se sigue observando en el lóbulo tiroideo izquierdo (**TR**) cordones celulares del tiroides impar y medio rodeando al amasijo celular del tiroides lateral respectivo, cuya celularidad contrasta con los citados cordones celulares tiroideos. Ventro lateral con relación al conjunto de este lóbulo tiroideo izquierdo se sitúa el extremo superior de lo que creemos representa la glándula paratiroides III (**P3**). No se ha observado el origen de lo que sería la glándula paratiroides IV o superior.

Látero-dorsal se encuentra el paquete vásculonervioso del cuello: arteria carótida común (**Ca**) vena yugular interna (**Y**) y el nervio vago o neumogástrico (**X**), que es el más próximo a la citada estructura paratiroidea.

En conjunto la glándula paratiroides III izquierda se extiende a lo largo de 230 micras y el lóbulo tiroideo izquierdo tiene un eje vertical cuya longitud es de 740 micras.

ER-7-16-6 / 63.6

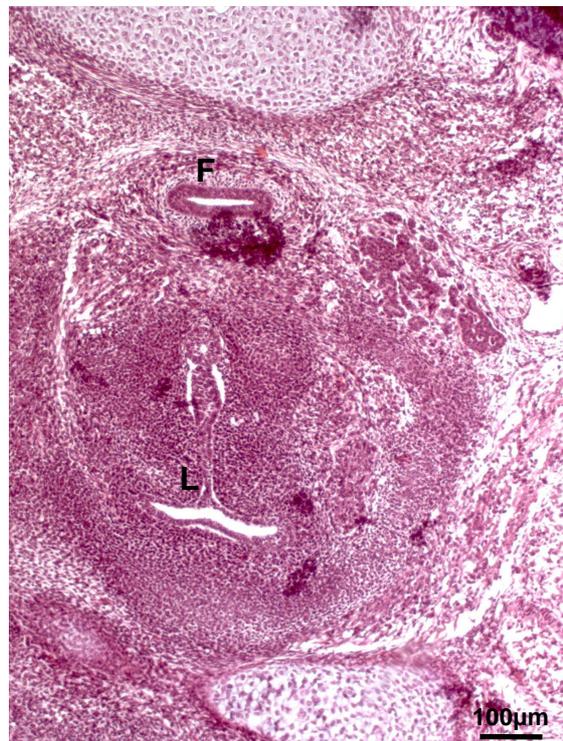


Fig. 3

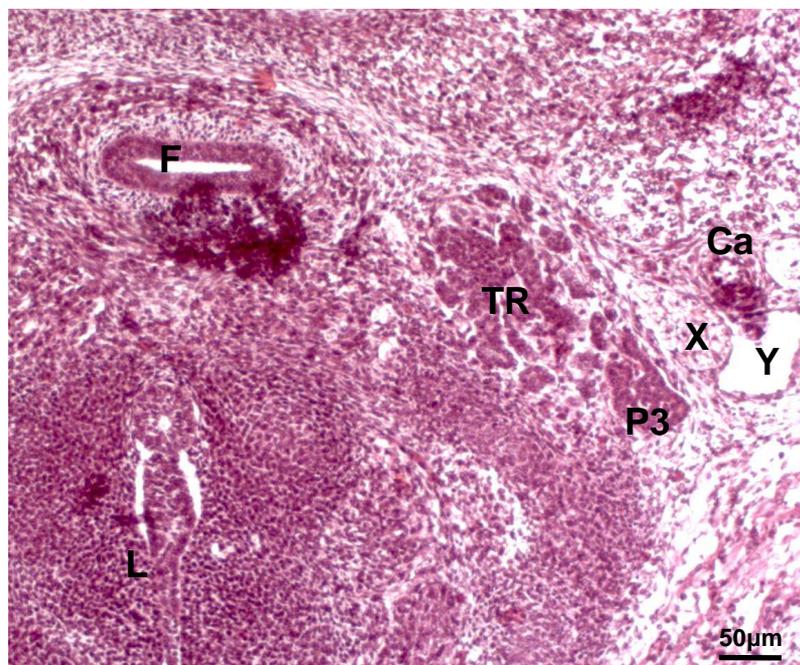


Fig. 3.a

**ER-7-16-6. Sección 69.4****16 días****Figs. 4; 4.a**

Un plano más caudal alcanza ya el nivel del esófago (**E**), tráquea (**T**) y por la disposición del ejemplar también la lengua (**LE**) como elemento más ventral en la línea medio sagital.

Debido a la asimetría de la sección, a la altura del mesénquima precartilaginoso del primer cartílago traqueal (**T**) se observa el lóbulo tiroideo derecho (**TR**) e inmediatamente lateral al mismo se halla la glándula paratiroides III (**P3**) homónima, situada ventral al curso del nervio vago (**X**) del mismo lado. Entre el lóbulo tiroideo derecho (**TR**) y la margen derecha del esófago (**E**) asciende el nervio recurrente (**lc**) homónimo.

En el lado izquierdo, se secciona el polo superior del cuerno tímico izquierdo (**Ti**), lateral con relación al polo inferior del lóbulo tiroideo (**TR**), muy próximo al borde superior del istmo tiroideo que se apreciará en cortes inferiores. Inmediatamente dorsal a ellos, ascendiendo en el ángulo diedro entre la tráquea (**T**) y el esófago (**E**), se encuentra el nervio recurrente izquierdo (**lc**).

En ambos lados se señalan los componentes del paquete vasculonervioso del cuello: nervio vago (**X**), arteria carótida común (**Ca**) y vena yugular interna (**Y**).

ER-7-16-6 / 69.4



Fig. 4

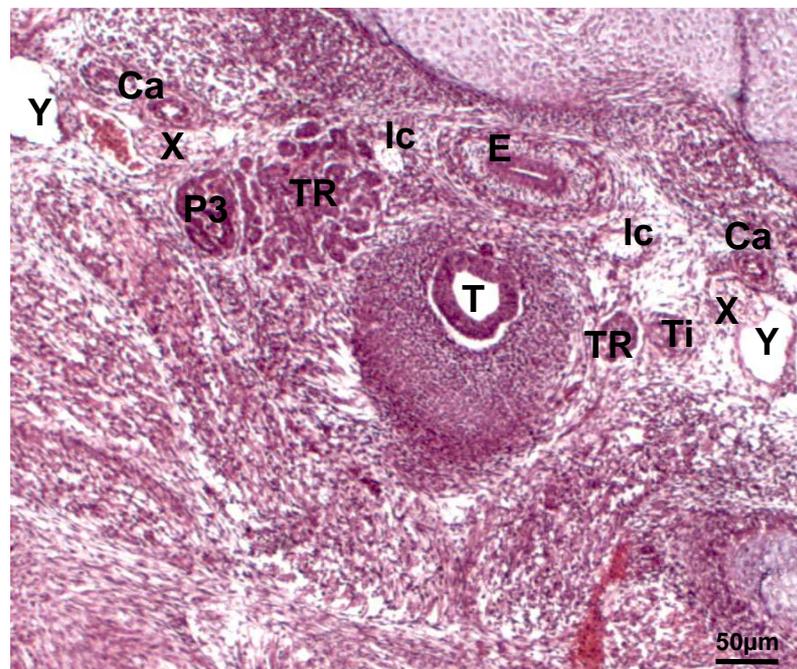


Fig. 4.a

**ER-7-16-6. Sección 71.3**

**16 días**

**Figs. 5; 5.a**

En la línea media las habituales referencias de esófago (**E**), tráquea (**T**) y el elemento más ventral la lengua (**LE**).

Nuevamente la asimetría del plano permite ver el istmo del tiroides (**flecha**), uniendo sendos lóbulos tiroideos (**TR**), originado a partir del primordio tiroideo impar y medio. A su altura, en el lado derecho se secciona el polo superior del cuerno tímico derecho (**Ti**), mientras que en el lado izquierdo la sección corresponde al cuerpo o lóbulo tímico (**Ti**) de este lado.

Igualmente a la sección anterior ascienden en el ángulo diedro entre la tráquea (**T**) y el esófago (**E**) sendos nervios laríngicos caudales o recurrentes (**lc**).

Así mismo, en ambos lados, se señalan los componentes del paquete vásculonervioso del cuello: nervio vago (**X**), arteria carótida común (**Ca**) y vena yugular interna (**Y**).

ER-7-16-6 / 71.3

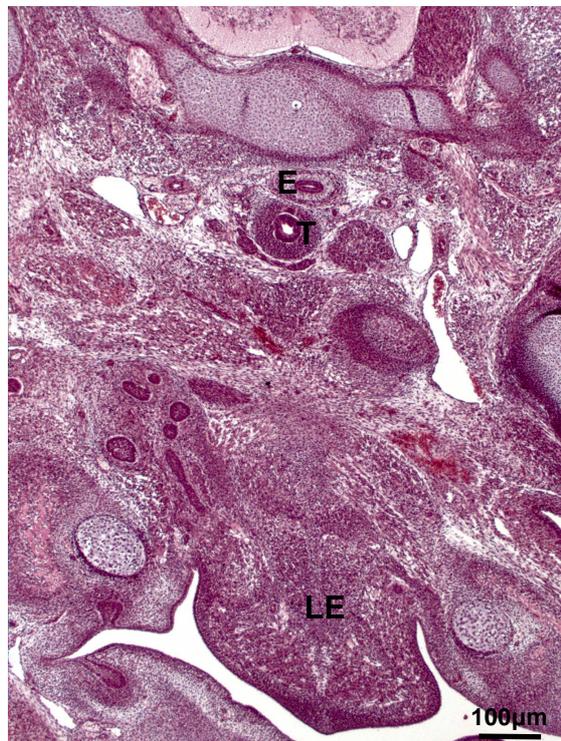


Fig. 5

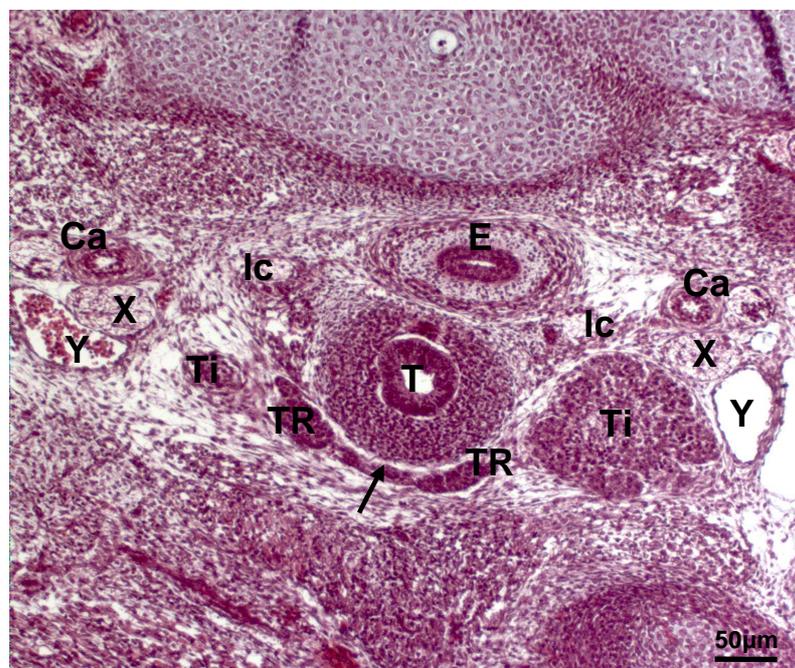


Fig. 5.a

**ER-7-16-6. Sección 83.2****16 días****Figs. 6; 6.a**

Esófago (**E**), tráquea (**T**) y como estructura más ventral la lengua (**LE**) siguen apreciándose en el plano sagital.

En dirección caudal los dos lóbulos tímicos (**Ti**), encerrados en su cápsula, se adosan en la línea media aunque separados por el septo interlobal (**flecha**), dispuestos dorsal a la musculatura infrahioidea de origen en el esternón y clavícula, y ventrales al arco aórtico a un nivel donde se están desprendiendo el tronco arterial braquiocefálico (**bc**) y la arteria carótida común (**Ca**) del lado izquierdo.

Dorsolateral a las márgenes laterales de los lóbulos tímicos bajan las venas yugulares internas (**Y**) que algo más caudal se unirán para conformar el confluente yúgulosubclavio izquierdo o vena innominada.

En su migración caudoventromedial, los cuernos cervicales tímicos están a la altura del istmo de la glándula tiroides, mientras que los lóbulos han alcanzado el nivel del arco aórtico, pero aún no han llegado a contactar con la cara anterior del tronco de la arteria pulmonar y la aorta ascendente así como la parte superior del saco pericárdico.

En total la altura del timo medido desde el borde superior de los cuernos tímicos hasta la porción inferior de los lóbulos del mismo es de 1180 micras en cada uno de ellos.

ER-7-16-6 / 83.2

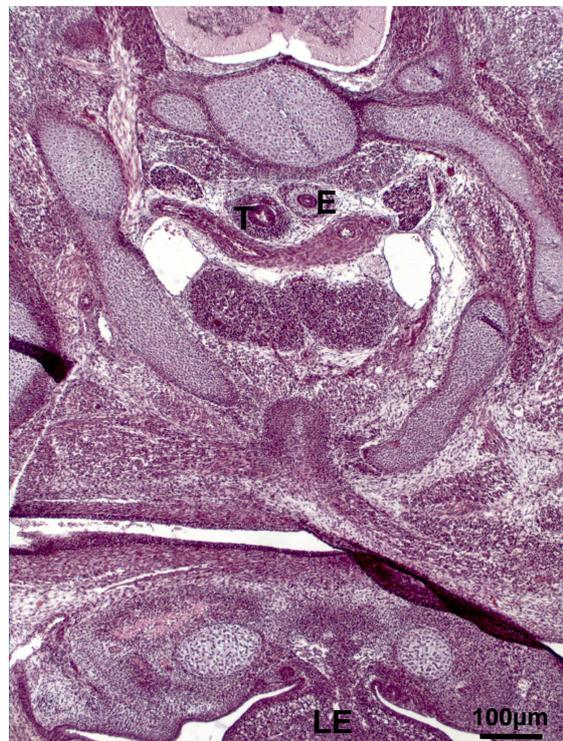


Fig. 6

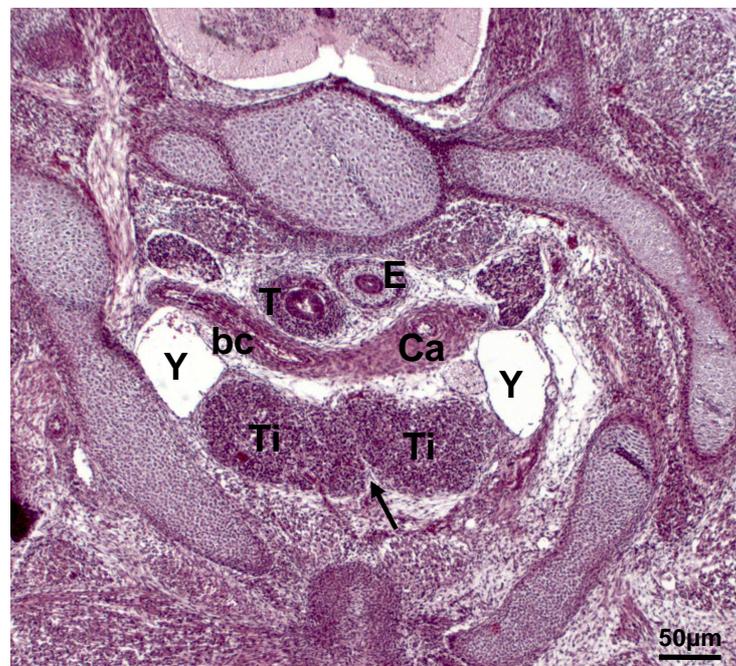


Fig. 6.a

**PROCOLO 7**  
**17 días**

**ER-1-17-1. Sección 63.2****17 días****Figs. 1; 1.a**

La secuencia de presentación de los cortes seriados se realiza en sentido cráneocaudal. Los planos también son asimétricos, de tal modo que el lado derecho es más craneal que el izquierdo, pero en la línea media situamos como referencias en sentido dorsocraneal la faringe (**F**), la laringe (**L**) y la lengua (**LE**).

Por la aludida oblicuidad de la sección, el lóbulo derecho tiroideo (**TR**) tiene mayor volumen que el izquierdo, ya que de éste último se secciona el polo superior. Sendos lóbulos se encuentran a nivel de la región supraglótica de la laringe (**L**) en contacto con la margen posterior de las láminas del cartílago tiroides (**CT**) concéntricas a las cuales quedan los aritenoides (**a**), cuya cara posterior está cubierta por el músculo interaritenoso (**ia**) que se interpone entre la laringe (**L**) y la faringe (**F**). La luz de la región supraglótica de la laringe (**L**) está atorada por la presencia de la lámina epitelial (**flecha**).

La celularidad de los lóbulos tiroideos (**TR**) está formada por los cordones del tiroides impar y medio y las células de los lóbulos laterales del tiroides que se han diseminado entre los espacios cordonaes del mismo.

ER-1-17-1 / 63.2



Fig. 1

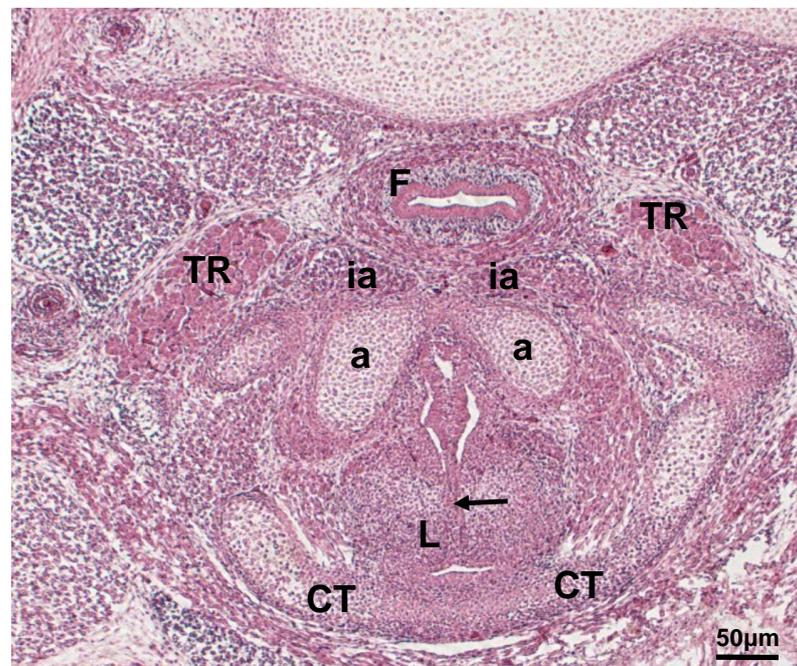


Fig. 1.a

**ER-1-17-1. Sección 69.5****17 días****Figs. 2; 2.a**

En este plano más caudal al anterior, mantenemos los mismos elementos de referencia en la línea media: esófago (**E**), tráquea (**T**) y lengua (**LE**), como el elemento más ventral de los tres. Se ponen de manifiesto sendas glándulas paratiroides III (**P3**) que ocupan una posición lateral y ligeramente dorsal con relación a los respectivos lóbulos tiroideos (**TR**) derecho e izquierdo, a una altura que se corresponde con la lámina del cartílago cricoides (**CR**). Sendas glándulas paratiroides III (**P3**) quedan inmediatamente dorsales al vientre anterior del respectivo músculo omohioideo (**o**) y medial a los homónimos nervios vagos (**X**) y al resto de los elementos del paquete vásculonervioso del cuello: arteria carótida común (**Ca**) y la vena yugular interna (**Y**).

El contraste de la celularidad densa de las paratiroides III (**P3**), que aparecen más o menos circunscritas bajo una sutil membrana, contrasta con el aspecto de los cordones celulares de los lóbulos tiroideos (**TR**).

ER-1-17-1 / 69.5



Fig. 2

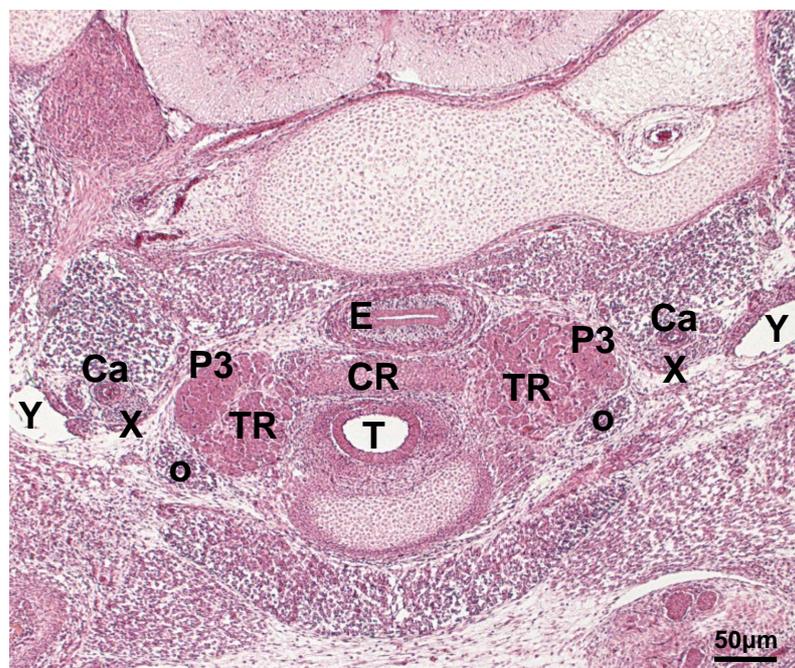


Fig. 2.a

**ER-1-17-1. Sección 71.6****17 días****Figs. 3; 3.a**

El extremo caudal de las glándulas paratiroides III (**P3**), que siguen relacionadas con la margen posterior de los correspondientes vientres hioideos de los músculos omohioideos (**o**), en su migración caudal, siguiendo fielmente a los respectivos cuernos tímicos, han alcanzado el nivel aproximado del primer cartílago de la tráquea (**T**) y del borde superior del istmo del tiroides que queda subyacente. El corte sigue interesando en la línea media y como elemento más ventral a la lengua (**LE**).

En conjunto, teniendo en cuenta el eje vertical de las glándulas paratiroides III éstas viene a tener una longitud aproximada de 290 micras.

Mientras el nervio recurrente derecho (**lc**), en íntimo contacto con el lóbulo tiroideo (**TR**) del lado homónimo, asciende lateral a la margen derecha del esófago (**E**), el nervio recurrente izquierdo (**lc**) asciende apoyado en la cara anterior del esófago (**E**), en el área triangular que queda entre ésta, el lóbulo izquierdo del tiroides (**TR**) y la margen izquierda de la tráquea (**T**).

Lateral a sendas paratiroides III (**P3**) se hallan los respectivos paquetes vasculonerviosos del cuello: nervio vago (**X**), arteria carótida común (**Ca**) y vena yugular interna (**Y**).

ER-1-17-1 / 71.6

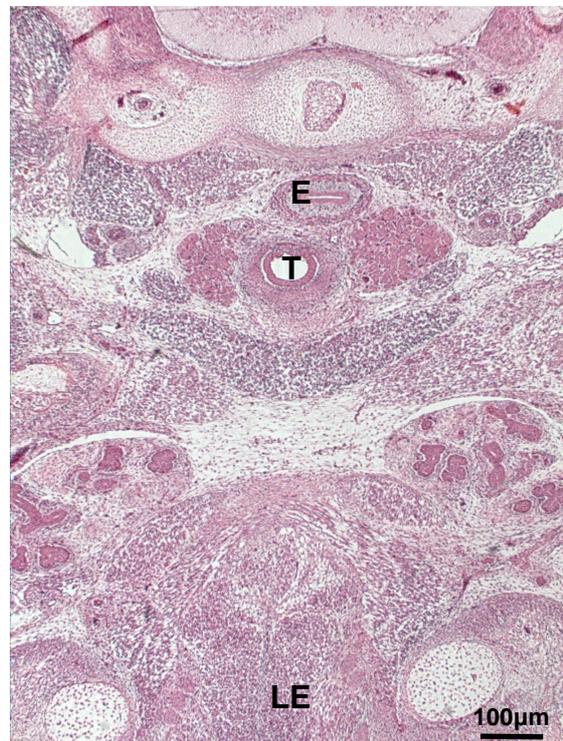


Fig. 3



Fig. 3.a

**ER-1-17-1. Sección 75.2****17 días****Figs. 4; 4.a**

Una sección aún más caudal, en la que se señalan en la línea media y en dirección dorsoventral el esófago (**E**), la tráquea (**T**) y la musculatura de la lengua (**LE**), muestra la porción más inferior del lóbulo tiroideo izquierdo (**TR**), mientras no se secciona el derecho. En conjunto, los lóbulos derecho e izquierdo de la glándula tiroides, medidos desde su polo superior al inferior, que coincide con el borde inferior del istmo de la glándula, tienen una longitud de 870 micras.

El istmo del tiroides (**flecha**) se sitúa ventral con relación al primer y segundo anillo de la tráquea (**T**), medial con relación a los vientres hioideos de los músculos omohioideos (**o**) y dorsal a los músculos esternotiroideos (**et**) y esternocleidohioideos (**ec**), cuyas masas musculares se confunden.

El nervio recurrente derecho (**lc**) asciende lateral con relación a la margen derecha de esófago (**E**) y tráquea (**T**), mientras que el nervio recurrente izquierdo (**lc**) se sitúa apoyado sobre la cara anterior del esófago (**E**).

Finalmente, se siguen interesando en la situación habitual a las estructuras del paquete vásculonervioso del cuello: nervio vago (**X**), arteria carótida común (**Ca**) y vena yugular interna (**Y**).

ER-1-17-1 / 75.2



Fig. 4

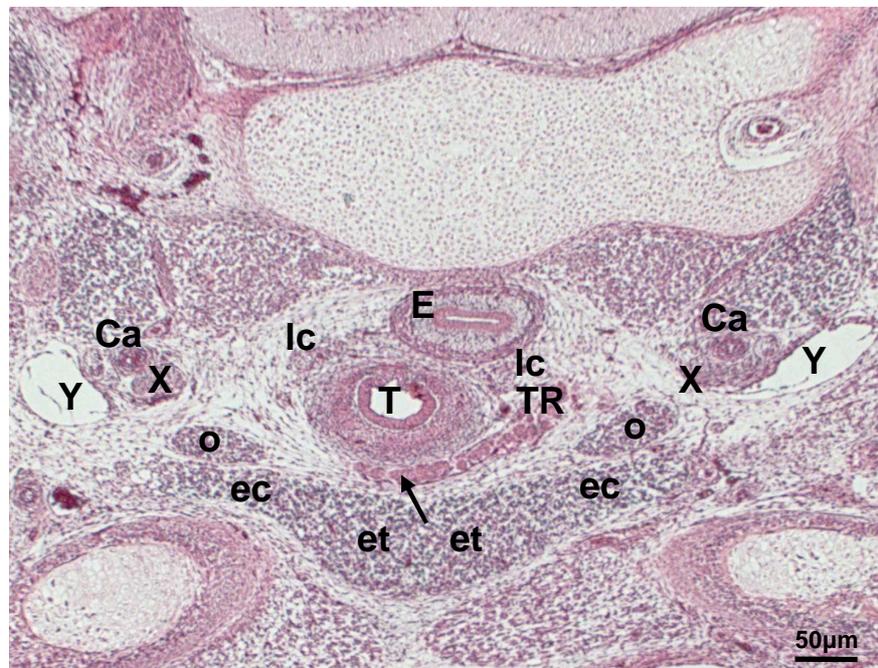


Fig. 4.a

**ER-1-17-1. Sección 79.1****17 días****Figs. 5; 5.a**

Este plano más inferior alcanza ya a seccionar al timo (**Ti**). Fruto del desarrollo, ya que estamos en un ejemplar de 17 días, el timo (**Ti**) ha seguido su migración caudoventromedial, de tal manera que el extremo superior de sus cuernos cervicales ha superado caudalmente el nivel del istmo tiroideo. Se observa en este caso el derecho, debido a la asimetría de la sección, dispuesto dorsal a la musculatura infrahioidea, suma del músculo esternotiroideo (**et**) (medial) y del músculo esternocleidohioideo (**ec**) (lateral) del mismo lado y la margen ventrolateral derecha de la tráquea (**T**).

Lateral al citado cuerno tímico se halla el paquete vásculonervioso del cuello con su disposición normal, ya señalada en planos anteriores: la vena yugular interna (**Y**), como elemento más lateral, la arteria carótida común (**Ca**), medial, y en el ángulo diedro de ambas estructuras y ventral el nervio vago (**X**).

Dorsal a este cuerno tímico derecho (**Ti**) se aprecia el curso del nervio recurrente o laríngeo caudal (**lc**) homónimo, que se dispone lateral a la tráquea (**T**), mientras que el izquierdo se sitúa también lateral a la tráquea pero además ventral a la cara anterior del esófago (**E**).

ER-1-17-1 / 79.1



Fig. 5

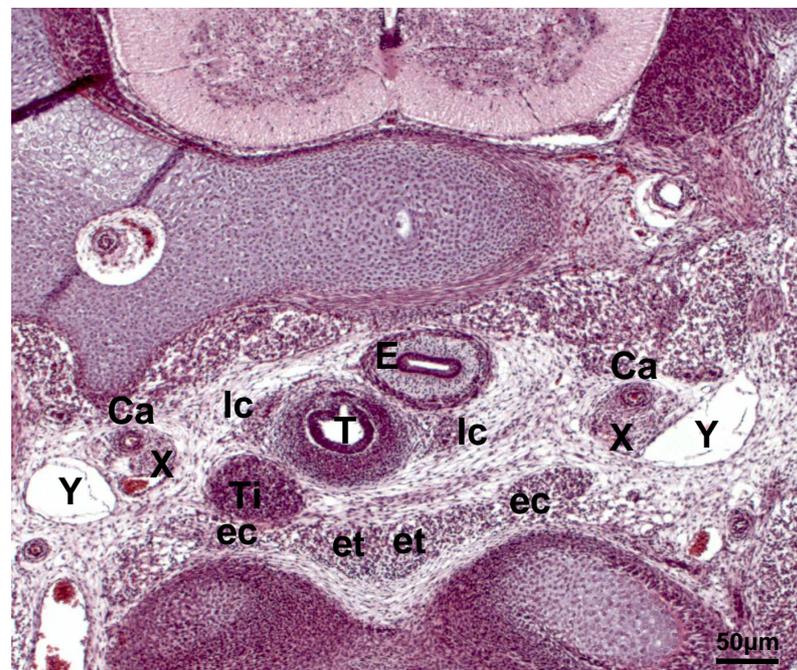


Fig. 5.a

**ER-1-17-1. Sección 99.2****17 días****Figs. 6; 6.a**

Es el plano de sección más caudal de la presentación de este ejemplar. Con él se alcanza la cavidad torácica delimitada entre la columna vertebral dorsal (**vd**), sendas costillas (**co**) y esternón (**e**). Dorsal y a ambos lados de esternón, como corresponde, se puede señalar la presencia de sendas arterias mamarias internas (**mi**). En el lado derecho, por la asimetría del corte, se alcanza a seccionar el aparato bronquial (**br**) en desarrollo inmerso en la cavidad pleural (**cpl**).

El volumen de los cuernos cervicales del timo (**Ti**) ha ido aumentando progresivamente hasta conformar los dos lóbulos del cuerpo tímico, los cuales encerrados en su cápsula y separados entre sí por el septo interlobar (**flecha**), se apoyan sobre la margen posterior y superior de la pared de la cavidad pericárdica (**cp**), que aparece dispuesta transversalmente con relación al timo (**Ti**). Dorsalmente, el timo (**Ti**) se relaciona de derecha a izquierda con la vena cava superior (**vc**), lateral a la cual cursa el nervio frénico derecho (**f**) en el tejido celular que hay entre la pleura parietal y la cara lateral del pericardio, y los tres grandes troncos nacidos del arco aórtico, es decir, tronco arterial braquiocefálico (**bc**), que se apoya en la cara anterior de la tráquea (**T**), arteria carótida común izquierda (**Ca**), que asciende apoyada a este nivel sobre la cara anterior del esófago (**E**) y arteria subclavia izquierda (**as**) que se encuentra dorsal a la vena yugular interna (**Y**) del mismo lado. También lo hace con sendos nervios vagos (**X**).

En definitiva, la altura de los timos se extiende con una longitud total de 1430 micras.

ER-1-17-1 / 99.2

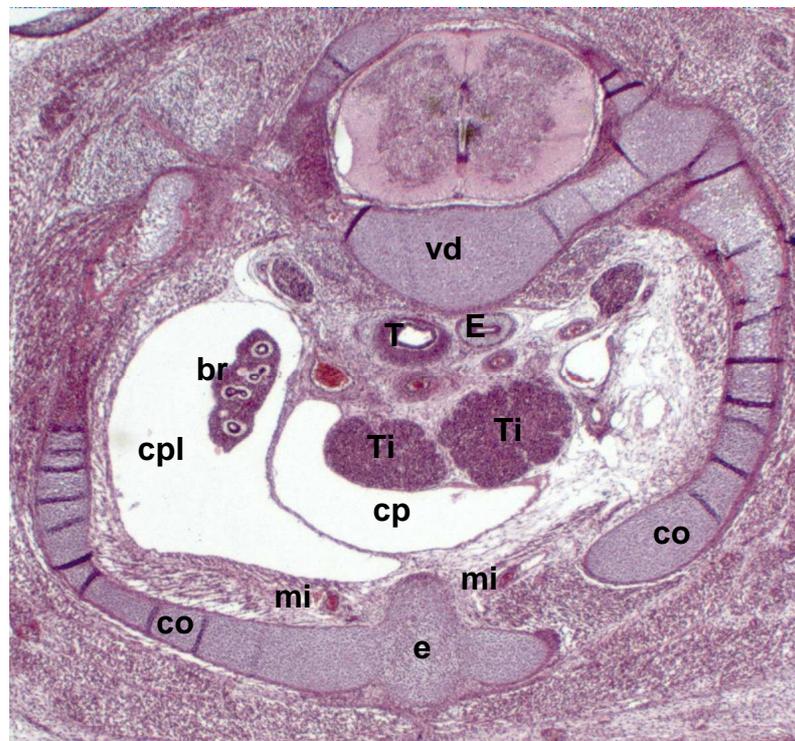


Fig. 6

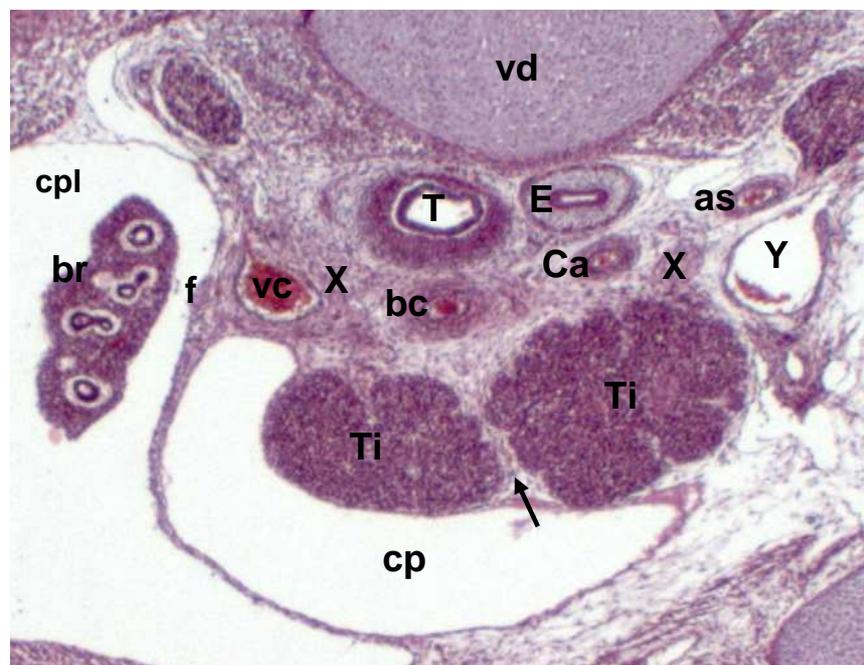


Fig. 6.a

**PROCOLO 8**

**18 días**

**ER-3-18-3. Sección 77.4****18 días****Figs. 1; 1.a; 1.b**

La lectura seriada de las imágenes de este ejemplar siguen una dirección cráneo-caudal. Los planos presentan, en esta ocasión, una ligera asimetría, siendo algo más craneal el lado izquierdo que el derecho.

Esta sección corresponde a la parte más caudal de la laringe (**L**), la cual queda concéntrica al cartílago cricoides (**CR**), que en el plano muestra aisladamente su lámina y su anillo. Dorsal se secciona, por la oblicuidad del corte, la porción inicial del esófago (**E**). Inmediatamente lateral a la lámina del cartílago cricoides (**CR**) se afectan sendos lóbulos de la glándula tiroidea (**TR**) que presentan ya una rica vascularización. En su celularidad hay que distinguir la parte ventromedial caracterizada por los típicos cordones celulares tiroideos, derivados del tiroideo impar y medio, de otra porción dorsal en la que la celularidad se dispone a modo de unos amasijos celulares, que interpretamos derivados de los tiroideos laterales en los que se han debido dispersar las células precursoras parafoliculares liberadoras de la tirocalcitonina.

Lateral con relación a cada uno de los lóbulos tiroideos (**TR**) se seccionan sendas glándulas paratiroides III (**P3**), que en la sección horizontal adoptan un aspecto circular, ya que por estas fases del desarrollo las paratiroides III son masas esféricas, delimitadas por una membrana que las circunda. La cara medial de dichas glándulas se acomodan a una concavidad que le ofrecen los lóbulos tiroideos, mientras que su cara lateral queda próxima al paquete vásculonervioso del cuello: nervio vago (**X**), arteria carótida común (**Ca**) y vena yugular interna (**Y**).

Cada una de las glándulas paratiroides III tienen un diámetro vertical de 253 micras.

ER-3-18-3 / 77.4



Fig. 1

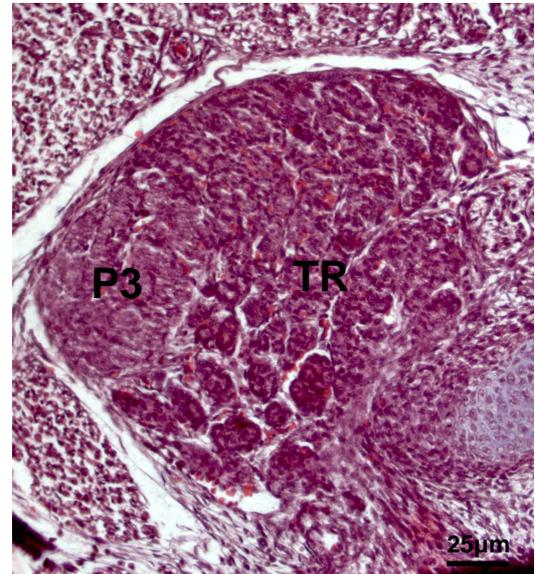


Fig. 1.a

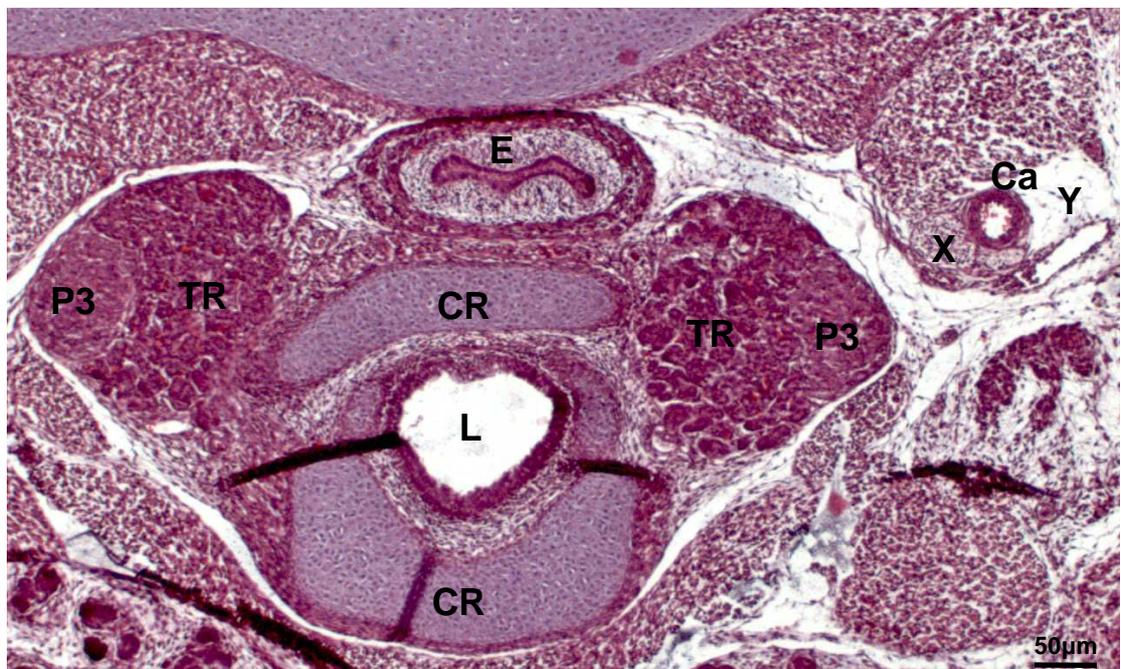


Fig. 1.b

**ER-3-18-3. Sección 82.5****18 días****Figs. 2; 2.a**

En esta ocasión, el plano de sección interesa la glándula tiroides (**TR**) a nivel del istmo (**flecha**) que enlaza ambos lóbulos tiroideos (**TR**), dispuesto inmediatamente ventral al primer cartílago de la tráquea (**T**), cuya estructuración se encuentra en un avanzado proceso cartilaginoso.

Lateral y ventral a los evidentes lóbulos tiroideos (**TR**) se dispone la musculatura infrahioidea: algo más dorsal los vientres anteriores de los músculos omohioideos (**o**) y en un plano más anterior y ocupando una banda ventral los músculos esternotiroideo (**et**) (medial) y esternocleidohioideo (**ec**) (lateral).

Siguiendo el borde que separa la cara vascular de la cara visceral de sendos lóbulos tiroideos (**TR**) ascienden la arteria tiroidea inferior (**ti**) jugando con los respectivos nervios recurrentes (**lc**), de los cuales el izquierdo se apoya sobre la margen anterolateral del esófago (**E**) mientras que el derecho está algo más alejado de la cara anterior del esófago (**E**).

En conjunto, los lóbulos tiroideos medidos el eje longitudinal entre sus polos suma un total de 840 micras cada uno.

ER-3-18-3 / 82.5



Fig. 2

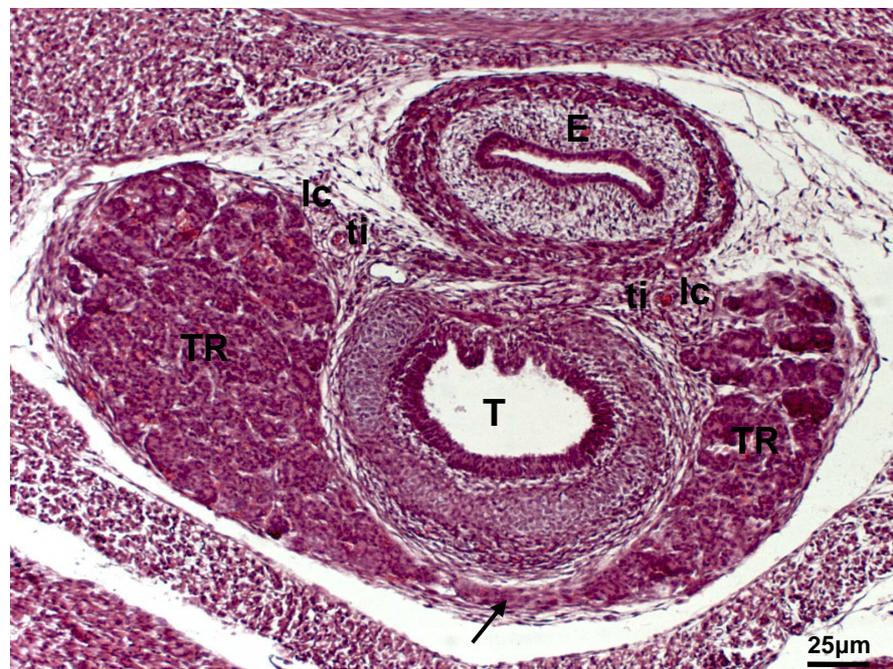


Fig. 2.a

**ER-3-18-3. Sección 95.5****18 días****Figs. 3; 3.a**

El plano muestra una ligera asimetría de tal manera que la sección transversohorizontal del cuerno cervical del timo **(Ti)** se pone de manifiesto en el lado izquierdo mientras que en el lado derecho la sección pasa tangente al extremo superior del cuerno tímico **(Ti)** de este lado. Sendos cuernos tímicos se encuentran en un plano sensiblemente inferior con relación a los respectivos polos inferiores de los lóbulos de la glándula tiroides, o lo que es igual, el timo en su migración caudoventromedial ha superado con creces el área donde se encuentra la glándula tiroides.

Inmediatamente dorsal al cuerno tímico izquierdo **(Ti)** asciende el nervio recurrente izquierdo **(lc)** apoyado sobre la cara anterior del esófago **(E)**, mientras que lateral al cuerno tímico **(Ti)** se halla el paquete vásculonervioso del cuello, formado por el nervio vago **(X)**, la arteria carótida común **(Ca)** y la vena yugular interna **(Y)**. El cuerno tímico derecho **(Ti)** queda inmediatamente ventral al nervio recurrente **(lc)** del mismo lado que asciende aplicado a la margen lateral derecha de la tráquea **(T)**. Debido a la pequeñez del extremo superior del cuerno tímico derecho, el paquete vásculonervioso del mismo lado aparece bastante más alejado que el del lado izquierdo, pero obviamente con los mismos componentes y situación. Inmediatamente ventral a los cuernos tímicos **(Ti)** se halla la musculatura recta hioidea de origen esternal, o sea, el esternocleidohioideo **(ec)**, más lateral y superficial y el esternotiroideo **(et)** en profundidad y más medial.

ER-3-18-3 / 95.5

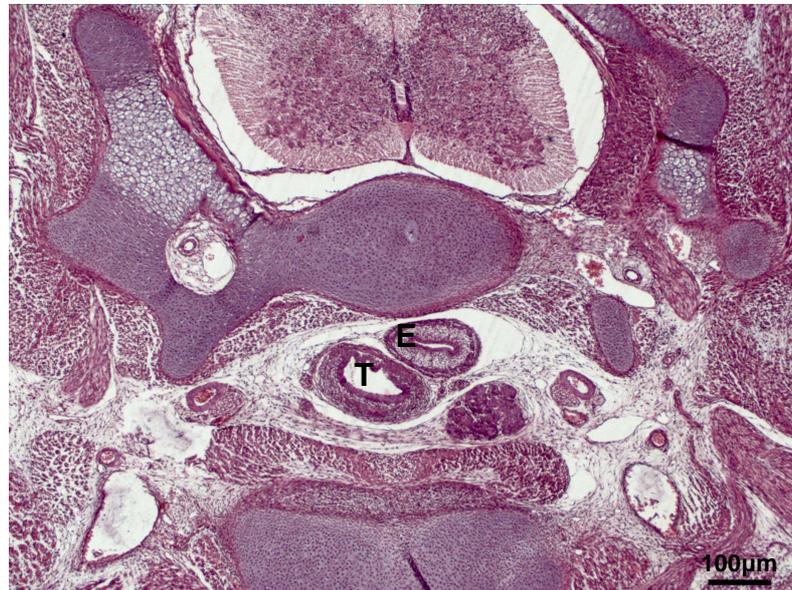


Fig. 3

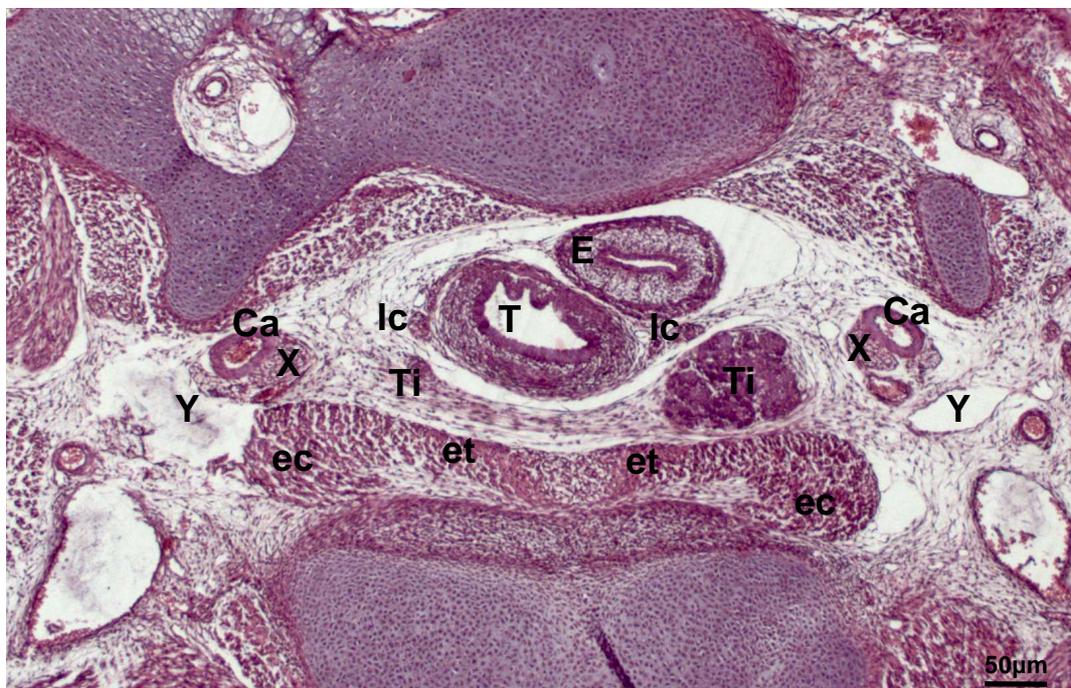


Fig. 3.a

**ER-3-18-3. Sección 101.2****18 días****Figs. 4; 4.a**

Un plano de sección más caudal muestra al timo (**Ti**) encerrado en su cápsula. Los lóbulos derecho e izquierdo del mismo están separados entre sí por el septo interlobal (**flecha**). Debido al grado de maduración adquirido por la glándula aparecen en ellos de forma manifiesta un alto grado de lobulillación y de vascularización, anticipo de la estructura tímica del adulto.

Dorsal a los lóbulos tímicos (**Ti**) se sigue apreciando el curso de sendos nervios recurrentes (**Ic**), los dos laterales a la tráquea (**T**), pero además el izquierdo ventral a la cara anterior del esófago (**E**). Lateral a la porción posterior de los lóbulos del timo (**Ti**) se sitúan muy próximos el nervio vago (**X**) y la arteria carótida común (**Ca**).

ER-3-18-3 / 101.2



Fig. 4

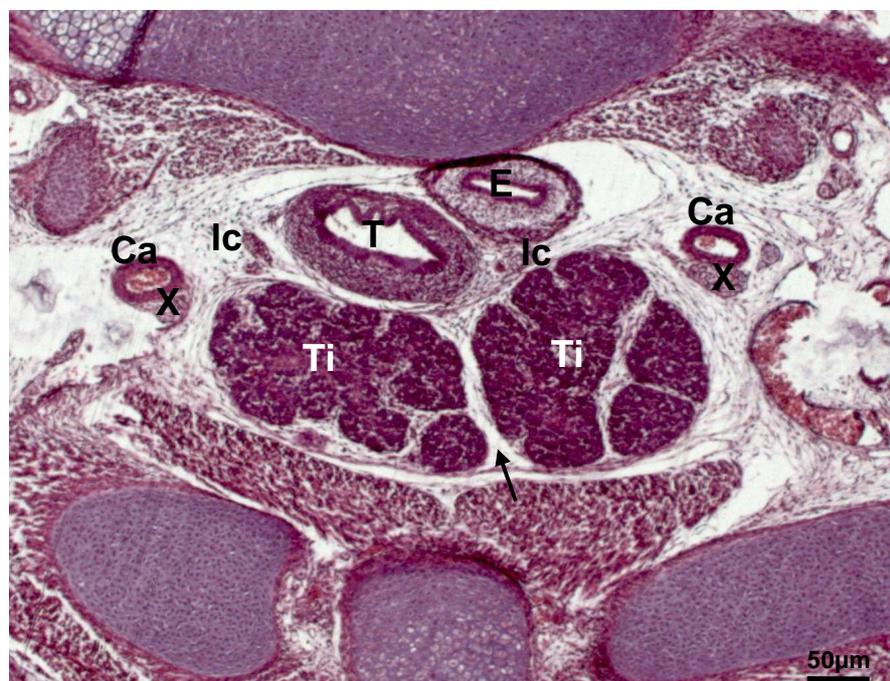


Fig. 4.a

**ER-3-18-3. Sección 120.2****18 días****Figs. 5; 5.a**

Este plano es el más caudal de todos los que ilustran este ejemplar, interesando en la línea media a tráquea **(T)** y esófago **(E)**, y alcanzando el nivel de las cavidades pleurales **(cpl)**, en cuyo interior se interesan algunos bronquios **(br)**, y la porción superior de la cavidad pericárdica **(cp)**.

Debido a la asimetría del plano, el lóbulo tímico derecho es aún de mayor dimensión que el izquierdo. En conjunto, el timo **(Ti)** ha llegado en su descenso a ocupar su posición definitiva, quedando sobre el techo de la cavidad pericárdica **(cp)** y situándose inmediatamente anterior a la vena cava superior **(vc)** y nervio vago derecho **(X)**, así como a la cara ventral del arco aórtico, por cuya cara anterolateral se desliza el nervio vago izquierdo **(X)**.

Precisamente, del arco aórtico emergen el tronco arterial braquiocefálico **(bc)**, que se apoya en la cara anterior de la tráquea **(T)**, la arteria carótida primitiva izquierda **(Ca)**, que ascenderá en la margen lateral de la tráquea **(T)**, y la arteria subclavia izquierda **(as)**.

A ambos lados, descienden aplicados a la pleura parietal mediastínica sendos nervios frénicos **(f)**.

En conjunto, el timo tiene una longitud de 1500 micras.

ER-3-18-3 / 119.6

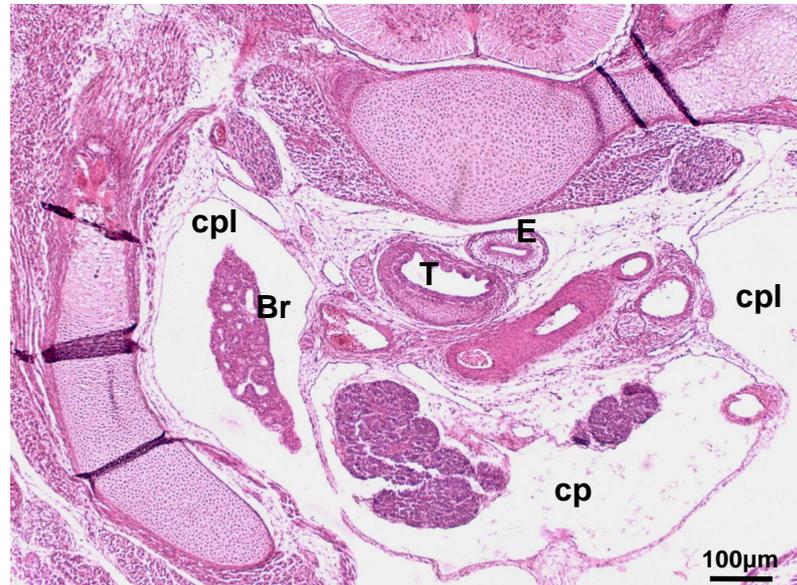


Fig. 5

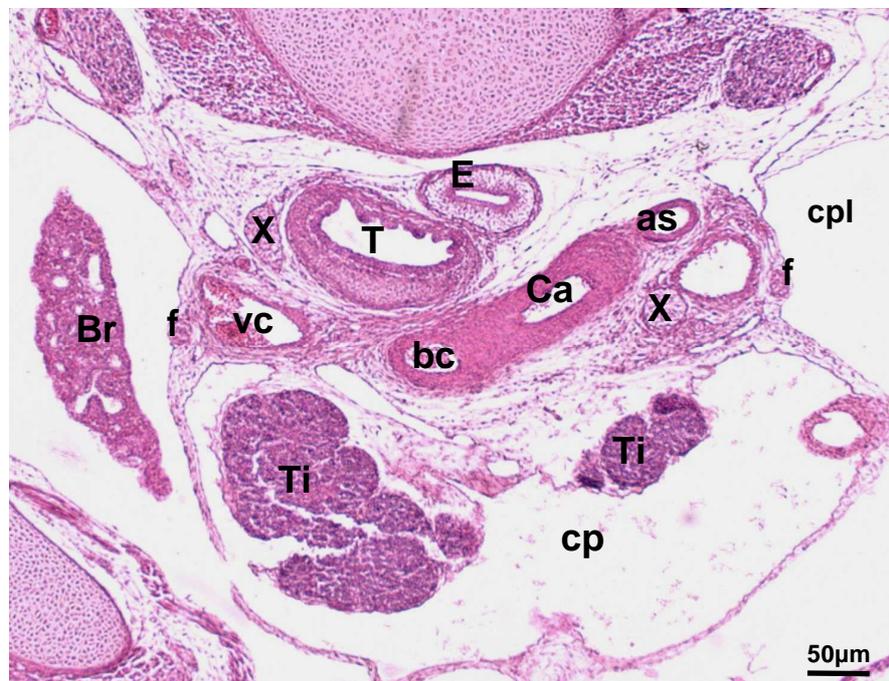


Fig. 5.a

---

## **6.- RESULTADOS**

---

Teniendo en cuenta que uno de los objetivos es establecer el horario morfogénico de las glándulas paratiroides en rata, se hace conveniente que los resultados se expongan de manera secuencial en los diferentes estadios analizados y así procederemos.

### **Estadio de 11 días**

En estos momentos evolutivos en los que se inicia nuestro estudio, nos situamos en una primera etapa del desarrollo, en la que el tubo cardiaco está en fase de septación y el esbozo del aparato respiratorio está surgiendo del suelo o pared anterior de la faringe, todavía obstruido a nivel del surco laringotraqueal por el borde inferior de la lámina epitelial ventral. Están presentes los respectivos ramos del sexto arco arterial faríngeo de los que surgen las arterias pulmonares derecha e izquierda. El ramo izquierdo del sexto arco enlaza con la aorta dorsal izquierda, representando el conducto arterioso, mientras que la rama derecha de su bifurcación se desliza dorsalmente en busca de la aorta dorsal derecha. De igual modo, y en un plano más inferior, se localiza el cuarto arco arterial faríngeo discurriendo por encima del pedículo de la cuarta bolsa faríngea.

Esta cuarta bolsa se presenta, como en el humano y en el pollo, con un aspecto globoso y con una luz de amplia cavidad que la distingue de la tercera bolsa faríngea, que es más alargada. En la cara posterior de la superficie lateral de la cuarta bolsa faríngea, prácticamente en contacto con ella, se halla el cuarto surco faríngeo, muy poco profundo pero en el que se puede identificar el ectodermo de la superficie embrionaria ligeramente poliestratificado, como corresponde al epiblasto de la placoda branquial epicárdica. Este ectodermo, comparado con el del embrión humano, debería determinar la formación de la paratiroides IV (superiores) y posiblemente a las células parafoliculares que se asocian a la cuarta bolsa faríngea y con ella a los tiroides laterales, o bien podría participar en el origen de los pregangliones de los nervios glossofaríngeo y vago. En estos momentos del desarrollo tan sólo es una previsión comparativa. Por

otro lado, es destacable la conexión de la cuarta bolsa con la luz de la faringe a través del correspondiente conducto faringobranquial, ya que en todos los casos y en ambos lados de estas secciones transversales aparece una masa de tejido conjuntivo que se interpone entre sus márgenes anterior y posterior. Consideramos que esto se debe a que el curso del cuarto arco arterial faríngeo homónimo se apoya sobre su techo y lo deprime, formando una pequeña herniación en la luz de las cuartas bolsas. En conjunto la longitud de la cuarta bolsa faríngea, desde su conexión con la faringe hasta su fondo, es de 140 micras.

La tercera bolsa faríngea aparece lógicamente en un plano de corte craneal al de la cuarta anteriormente comentada. Esta bolsa, esbozo tímico, adopta la imagen de asta de toro, forma que también presenta en el humano y en el pollo. En estos momentos del desarrollo, emergiendo de la faringe con la que está unida por el correspondiente conducto faringobranquial tercero, se dirige dorsolateralmente pero quedando aún muy alejada de la superficie embrionaria y por tanto del ectodermo. La longitud en sentido vertical de las terceras bolsas, medidas desde los pedículos hasta el fondo de las mismas es de 160 micras.

### **Estadio de 12 días**

Un paso más en el desarrollo sigue mostrando el atrio común en avanzado proceso de septación, quedando dorsal a la primera porción del asa cardiaca. Aún se aprecia bajo el tabique interatrial un estrecho pasadizo que representa la luz del foramen subseptale. Se siguen apreciando el sexto arco arterial faríngeo y en el lado izquierdo su comunicación con la aorta dorsal conformando el conducto arterioso.

Son evidentes los cuartos arcos arteriales faríngeos que cursan en posición craneal al pedículo de la cuarta bolsa faríngea. Sobre la bifurcación del origen de los cuartos arcos arteriales faríngeos queda suprayacente, en la línea

mediosagital y ventral al suelo de la faringe, el extremo distal del cordón epitelial sólido representativo del conducto tirogloso.

La porción más inferior de la cuarta bolsa faríngea se aproxima al fondo del cuarto surco faríngeo, cuya superficie ectodérmica aparece poliestratificada, hasta quedar en su inmediata vecindad. La longitud total es de 110 micras. Al igual que ocurre en el estadio de 11 días destaca el hecho que caracteriza a las cuartas bolsas faríngeas con la presencia de una masa de tejido conjuntivo que ocupa parcialmente su luz entre sus márgenes anterior y posterior. Como hemos precisado anteriormente, consideramos que se debe al efecto que produce el curso del cuarto arco arterial faríngeo homónimo al apoyarse sobre su techo, deprimiéndolo hacia la luz de la bolsa.

La tercera bolsa faríngea en su porción más distal, y obviamente en un plano superior, alcanza el fondo del tercer surco faríngeo, quedando separados por la membrana faringobranquial tercera. Por ello, es clara la diferencia entre la tercera bolsa faríngea, futuro timo, y el tercer surco faríngeo. La tercera bolsa faríngea, desde su emergencia de la pared de la faringe hasta su porción más distal próxima al fondo del tercer surco del mismo lado, tiene una longitud de 100 micras.

Un hecho muy importante es que en la vertiente dorsal del fondo del tercer surco faríngeo, inmediatamente por fuera de la citada membrana faringobranquial tercera, el ectodermo aparece condensado, constituyendo a nuestro juicio el primordio de la glándula paratiroides III. Este primordio y el fondo de la bolsa faríngea tercera, futuro timo, están separados entre sí por la membrana faringobranquial tercera, de tal suerte que podemos decir que mientras el esbozo del timo es de origen endodérmico, el de la glándula paratiroides III es de carácter ectodérmico.

Por tanto, el esbozo ectodérmico de la glándula paratiroides III surge del labio dorsal del tercer surco faríngeo, se invagina en dirección craneal formando una

estructura columnar con luz, la cual pierde al terminar en cúpula, precisamente a la altura de la emergencia del pedículo de la tercera bolsa faríngea. A medida que la invaginación va ascendiendo se va alejando de la superficie embrionaria y, formando el descrito divertículo con lumen, se aplica a la cara dorsolateral de la tercera bolsa faríngea vecina, pero separado por la correspondiente membrana faringobranquial tercera. En ocasiones esta membrana es barrida como consecuencia de la preparación de los cortes embrionarios, simulando que el esbozo paratiroideo podría ser una expansión dorsolateral de la tercera bolsa faríngea. En gran parte de estos casos persisten los extremos de dicha membrana que marcan claramente la separación entre el material de la tercera bolsa faríngea (endodermo) del tercer surco faríngeo (ectodermo) o incluso existe una lámina basal propia de la bolsa faríngea que la diferencia morfológicamente del surco faríngeo.

No ocurre lo mismo con el cuarto surco faríngeo, en el que a pesar de presentar una superficie poliestratificada no sufre el proceso de invaginación y por tanto no se forman las glándulas paratiroides IV, correspondientes a las glándulas paratiroides superiores del humano.

### **Estadio de 13 días**

Los sextos arcos arteriales faríngeos terminan por sus extremos posteriores en las respectivas aortas dorsales.

A un nivel algo más superior, lateral con relación a los extremos posteriores de los sextos arcos faríngeos se sitúan los elementos del futuro paquete vásculonervioso del cuello, en el que están representados la vena yugular interna como el elemento más lateral y ventral, y medial el nervio neumogástrico. Lateral a la vena yugular interna se sitúa el nervio hipogloso.

A la altura de los cuartos arcos arteriales faríngeos se halla en la línea media la representación del tiroides impar y medio, situado inmediatamente anterior a la

lámina ventral de la laringe y de las masas celulares mesenquimatosas que rodean látero y ventralmente a la citada lámina. La parte mediosagital del citado esbozo impar y medio del tiroides corresponde al extremo inferior del cordón sólido del conducto tirogloso que, en estos momentos, representa al lóbulo piramidal. A partir de este extremo se están desprendiendo en dirección láterodorsocraneal cordones celulares epiteliales que quedan en su desarrollo inmediatamente en contacto con el curso de los cuartos arcos arteriales faríngeos.

Las cuartas bolsas faríngeas aparecen desprendidas de la faringe y excéntricas al curso de los cuartos arcos arteriales adoptando al corte horizontal una forma ovoidea con su porción posterior más globosa y conservando aún luz. El extremo anterior más afilado que el posterior progresa hacia la línea media hasta establecer contacto con la expansión más dorsal y lateral del tiroides impar y medio, o sea, los futuros lóbulos tiroideos. En la luz de sendas cuartas bolsas destaca el aspecto típico de las mismas, ya señalado en estadios previos, con la presencia de una masa de tejido conjuntivo que la ocupa parcialmente fruto de un proceso de depresión o herniación de su techo a causa de la presión ejercida por el curso del cuarto arco arterial. Lateral con relación a las cuartas bolsas faríngeas, con un curso dorsomedial, discurren las neurofibrillas del nervio hipogloso.

Las terceras bolsas faríngeas, es decir, los primordios tímicos, presentan un pequeño lumen, reliquia de la luz de dicha bolsa, situándose lateral con relación a las márgenes derecha e izquierda de la faringe de la cual están aisladas. Las citadas bolsas se encuentran dorsales con relación a los segmentos de los terceros arcos arteriales faríngeos que darán lugar a las respectivas arterias carótidas comunes.

En situación medial y dorsal, adosadas al respectivo primordio tímico (tercera bolsa faríngea), inmediatamente ventral a la masa ganglionar nerviosa del ganglion plexiforme, se encuentra una masa celular uniforme, homogénea, con

forma esférica e incluso con una incipiente estructura de cubierta capsular que corresponde al primordio de las glándulas paratiroides III. Esta situación remeda por completo la del desarrollo de las glándulas paratiroides III o inferiores en el humano.

En un plano más craneal, inmediatamente ventral a la masa ganglionar del ganglion plexiforme y dorsolateral con relación al curso de las futuras carótidas comunes se hallan unas masas celulares circulares a la sección horizontal que corresponden a los cuernos tímicos.

### **Estadio de 14 días**

Los cuernos inferiores del timo, derivados de la tercera bolsa faríngea homónima, se sitúan inmediatamente ventral al nervio vago, que a su vez queda excéntrico al curso del mencionado cuarto arco arterial. Lateral al nervio vago se aprecia el paso del nervio hipogloso.

Las glándulas paratiroides III son arrastradas por el descenso de los correspondientes cuernos tímicos en dirección cráneo-caudal y dorso-medial, situándose inmediatamente dorsal a cada uno de ellos y perfectamente aplicadas a su polo posterior. La citada glándula conserva una reliquia de la luz, si bien progresivamente la primitiva columna de células radiadas del primordio paratiroideo se va haciendo esférico.

La cuarta bolsa faríngea ha dado lugar al esbozo del tiroides lateral del lado correspondiente, mantiene aún una minúscula luz y se aplica a los extremos posteriores del tiroides impar y medio que se sitúa ventrolateralmente a la tráquea. De este modo, suprayacente al origen de los cuartos arcos arteriales faríngeos, el extremo distal del ductus tirogloso, situado en la línea media y ventral a la tráquea, se expande a derecha e izquierda en dirección dorsocraneal como tiroides impar y medio recibiendo en sus polos posteriores a

los tiroides laterales, derivados de las cuartas bolsas faríngeas, para dar origen a la mayor parte del material de los lóbulos tiroideos.

### **Estadio de 15 días**

El elemento más caudal de esta región branquial o faríngea es el timo (derivado de la tercera bolsa faríngea), que se presenta con sendos lóbulos derecho e izquierdo, en clara fase de lobulillación, unidos entre sí por la fisura interlobular de tejido conjuntivo o rafe interlobular tímico, aunque en dirección caudal terminan separándose ligeramente entre sí. Se sitúan ventrolaterales con relación a la tráquea, mediales con relación al paquete vásculonervioso del cuello: nervio vago, arteria carótida y principalmente a la vena yugular interna, y dorsales a la musculatura hioidea del cuello, concretamente a los músculos esternotiroideo y esternocleidohioideo. Los lóbulos tímicos tienen una longitud en su eje vertical de 1290 micras.

El extremo superior del cuerno tímico se sitúa lateral y en vecindad de la parte inferior del polo caudal correspondiente del tiroides, quedando prácticamente emparedado entre el vientre hioideo del músculo omohioideo por delante y el nervio vago por detrás.

Los lóbulos tiroideos se aplican a la margen lateral del anillo del cartílago cricoides que se encuentra en fase cartilaginosa, cubiertos posteriormente por las masas del músculo cricoaritenideo dorsal. Se hace evidente ya su estructura típica de cordones celulares. Ya en este estadio se aprecia una pequeñísima porción que corresponde al istmo tiroideo como zona de unión de sendos lóbulos.

Las glándulas paratiroides III, que son las únicas que realmente se han observado originarse en la rata, a partir del material del labio dorsal del tercer surco faríngeo, se sitúan ventrolateralmente a los respectivos lóbulos tiroideos. Inmediatamente dorsal a la glándula paratiroides III se halla el nervio vago,

lateral al cual aparecen los otros dos elementos del paquete vásculonervioso del cuello, es decir, la vena yugular interna y la arteria carótida común.

### **Estadio de 16 días**

Los polos superiores de los cuernos tímicos se disponen laterales con relación al polo inferior de los lóbulos tiroideos, muy próximos al borde superior del istmo tiroideo que queda más caudal. Inmediatamente dorsal a ellos, ascendiendo en el ángulo diedro entre la tráquea y el esófago se encuentra el nervio recurrente. En dirección caudal los dos lóbulos tímicos quedan encerrados en su cápsula y se adosan en la línea media en la que se aprecia el septo interlobal. Están dispuestos dorsal a la musculatura infrahioidea, de origen en el esternón y clavícula, y ventrales al arco aórtico. Presentan una longitud de 1180 micras.

Los lóbulos tiroideos se sitúan inmediatamente dorsales al mesénquima precartilaginoso del borde posterior de la lámina tiroidea correspondiente y medial con relación al paquete vásculonervioso del cuello, concretamente a la arteria carótida común o primitiva izquierda. Ventral a la misma se sitúa el nervio vago y lateral la vena yugular interna. Los lóbulos tiroideos muestran dos tipos de celularidad: uno, formado por islotes de cordones celulares pertenecientes al tiroides impar y medio y, otro, que forma una masa de células que no están dispuestas cordonalmente y que se sitúan en la margen dorsolateral de cada uno de los lóbulos tiroideos, masa que presuntamente creemos se trata del tiroides lateral del lado correspondiente, En planos más caudales se aprecia la presencia del istmo tiroideo que une sendos lóbulos del tiroides. Su longitud es de 740 micras.

Las glándulas paratiroides III se sitúan ventrolateral con relación a cada lóbulo tiroideo, con una longitud vertical de 230 micras.

### **Estadio de 17 días**

Una vez más el plano más caudal de la secuencia lo ocupa el timo, el cual ha seguido su migración caudoventromedial de tal manera que el extremo superior de sus cuernos cervicales ha superado caudalmente el nivel del istmo tiroideo. Se sitúan dorsal al músculo esternotiroideo (medial) y del músculo esternocleidohioideo (lateral) del mismo lado y la margen ventrolateral de la tráquea. Lateral a los cuernos tímicos se halla el paquete vásculonervioso del cuello con su disposición normal ya señalada: la vena yugular interna, como elemento más lateral, la arteria carótida común, medial, y en el ángulo diedro de ambas estructuras y ventral el nervio vago. Dorsal al cuerno tímico derecho se aprecia el curso del nervio recurrente o laríngeo caudal homónimo, que se dispone lateral a la tráquea, mientras que el izquierdo se sitúa también lateral a la tráquea pero además ventral a la cara anterior del esófago.

Los cuernos superiores del timo van aumentando hacia planos inferiores su volumen progresivamente hasta conformar los dos lóbulos del cuerpo tímico, que se sitúan encerrados en su cápsula y unidos entre sí por el septo interlobar. Se apoyan sobre la margen posterior y superior de la pared de la cavidad pericárdica. Dorsalmente, el timo se relaciona de derecha a izquierda con la vena cava superior, lateral a la cual cursa el nervio frénico derecho en el tejido celular que hay entre la pleura parietal y la cara lateral del pericardio, y los tres grandes troncos nacidos del arco aórtico, es decir, tronco arterial braquiocefálico, que se apoya en la cara anterior de la tráquea, arteria carótida común izquierda, que asciende apoyada a este nivel sobre la cara anterior del esófago y arteria subclavia izquierda que se encuentra dorsal a la vena yugular interna del mismo lado. También lo hace con sendos nervios vagos. La altura de los timos se extiende con una longitud total de 1430 micras.

Los lóbulos tiroideos se encuentran a nivel de la supraglotis en contacto con la margen posterior de las láminas del cartílago tiroides concéntricas a las cuales quedan los aritenoides, cuya cara posterior está cubierta por el músculo

interarritenoideo. La celularidad de los lóbulos tiroideos está formada por los cordones del tiroides impar y medio, ya que las células de los lóbulos laterales del tiroides se han diseminado entre los espacios cordonales del mismo. En conjunto, los lóbulos de la glándula tiroides, medidos desde su polo superior al inferior, tienen una longitud de 870 micras.

El istmo del tiroides se sitúa ventral con relación al primer y segundo anillo traqueal, medial con relación a los vientres hioideos de los músculos omohioideos y dorsal a los músculos esternotiroideos y esternocleidohioideos, cuyas masas musculares se confunden.

En un plano más caudal se ponen de manifiesto sendas glándulas paratiroides III, que han seguido fielmente la migración caudal de los cuernos tímicos, ocupando una posición lateral y ligeramente dorsal con relación a los respectivos lóbulos tiroideos derecho e izquierdo, a una altura que se corresponde con la lámina del cartílago cricoides. Sendas glándulas paratiroides III quedan inmediatamente dorsales al vientre anterior del respectivo músculo omohioideo y medial a los nervios vagos homónimos y al resto de los elementos del paquete vasculonervioso del cuello: arteria carótida común y la vena yugular interna. A diferencia del aspecto cordonal de los lóbulos tiroideos, las paratiroides se muestran con una celularidad densa. En conjunto, teniendo en cuenta el eje vertical de las glándulas paratiroides, tienen una longitud de 290 micras.

### **Estadio de 18 días**

El plano más inferior de los cortes secuenciados de nuestro estudio aborda al timo. Sendos cuernos tímicos se encuentran en un plano sensiblemente inferior con relación a los respectivos polos inferiores de los lóbulos de la glándula tiroides, o lo que es igual, el timo en su migración caudoventromedial ha superado con creces el área donde se encuentra la glándula tiroides. Inmediatamente dorsal al cuerno tímico izquierdo asciende el nervio recurrente

izquierdo apoyado sobre la cara anterior del esófago, mientras que el cuerno tímico derecho queda inmediatamente ventral al nervio recurrente del mismo lado que asciende aplicado a la margen lateral derecha de la tráquea. Lateral a los cuernos tímicos se halla el paquete vásculonervioso del cuello, formado por el nervio vago, la arteria carótida común y la vena yugular interna. Ventral a los cuernos tímicos se dispone la musculatura recta hioidea de origen esternal, o sea, el esternocleidohioideo, más lateral y superficial, y el esternotiroideo en profundidad y más medial.

Algo más caudal, los cuernos tímicos se continúan con los lóbulos tímicos, encerrados en su cápsula y unidos entre sí por el septo interlobal. En esta fase del desarrollo el timo ha adquirido una de maduración con un alto grado de lobulillación y de vascularización, anticipo de la estructura tímica del adulto. De igual modo se disponen sus relaciones: dorsal a los lóbulos tímicos se sigue apreciando el curso de sendos nervios recurrentes, los dos laterales a la tráquea, pero además el izquierdo ventral a la cara anterior del esófago. Lateral a la porción posterior de los lóbulos del timo se sitúan muy próximos el nervio vago y la arteria carótida común.

El timo ha llegado en su descenso a ocupar su posición definitiva, quedando sobre el techo de la cavidad pericárdica y situándose inmediatamente anterior a la vena cava superior y nervio vago derecho, así como a la cara ventral del arco aórtico, por cuya cara ánterolateral se desliza el nervio vago izquierdo. En conjunto, el timo tiene una longitud de 1500 micras.

Los lóbulos de la glándula tiroides se sitúan inmediatamente lateral a la lámina del cartílago cricoides en los que destaca ya una rica vascularización. En su celularidad hay que distinguir la parte ventromedial caracterizada por los típicos cordones celulares tiroideos, derivados del tiroides impar y medio, y otra porción dorsal en la que las células se disponen a modo de unos amasijos más compactos, que consideramos corresponde al material derivado de los tiroides

laterales en los que se han debido dispersar las células precursoras parafoliculares liberadoras de la tirocalcitonina.

En dirección caudal se aprecia el istmo de la glándula tiroides que enlaza ambos lóbulos tiroideos, dispuesto inmediatamente ventral al primer cartílago de la tráquea, cuya estructuración se encuentra en un avanzado proceso cartilaginoso.

Se mantienen las relaciones propias de la glándula tiroides, de tal modo que lateral y ventral a sus lóbulos se dispone la musculatura infrahioidea: algo más dorsal los vientres anteriores de los músculos omohioideos y en un plano más anterior y ocupando una banda ventral los músculos esternotiroideo (medial) y esternocleidohioideo (lateral). En el borde que separa la cara vascular de la cara visceral de sendos lóbulos tiroideos ascienden la arteria tiroidea inferior jugando con los respectivos nervios recurrentes, de los cuales el izquierdo se apoya sobre la margen anterolateral del esófago mientras que el derecho está algo más alejado de la cara anterior del esófago. En conjunto, el eje longitudinal entre los polos de los lóbulos tiroideos suma un total de 840 micras cada uno.

Las glándulas paratiroides III se sitúan laterales con relación a cada uno de los lóbulos tiroideos. Presentan en la sección horizontal un aspecto circular, a modo de unas masas esféricas delimitadas por una membrana que las circunda. La cara medial de dichas glándulas se acomodan a una concavidad que le ofrecen los lóbulos tiroideos, mientras que su cara lateral queda próxima al paquete vásculonervioso del cuello: nervio vago, arteria carótida común y vena yugular interna. En esta fase, cada una de las glándulas paratiroides III tienen un diámetro vertical de 253 micras.

Los resultados nos ofrecen una serie de hechos y datos relativos que componen el horario morfogénico del desarrollo de las glándulas paratiroides III en la rata, tal y como se expone a continuación.

---

## Horario morfogénico del desarrollo de las glándulas paratiroides en la rata

### Estadio de 11 días

Están presentes las terceras y cuartas bolsas faríngeas (endodermo) unidas a la faringe por sus respectivos conductos faringobranquiales. Estas bolsas muestran su característica forma, análoga a las que se aprecian en la especie humana: la tercera en asta de toro y la cuarta de aspecto globoso, en la que destaca en secciones transversales una masa de tejido conjuntivo que se interpone entre sus márgenes anterior y posterior, causada por el curso del cuarto arco arterial faríngeo, deprimiendo su techo a modo de una herniación mesenquimal. De igual modo, están presentes los correspondientes surcos faríngeos (ectodermo). En el tercer y cuarto surco faríngeo se puede identificar el ectodermo de la superficie embrionaria ligeramente poliestratificado, como corresponde al epiblasto de la placoda branquial epicárdica.

### Estadio de 12 días

El tercer surco, cuya superficie ectodérmica aparece poliestratificada, se aproxima para quedar en la vecindad de la tercera bolsa faríngea, separando sendas estructuras la correspondiente membrana faringobranquial. En el caso del cuarto surco y la cuarta bolsa también se aproximan, situándose el fondo de la cuarta bolsa en vecindad con el fondo del cuarto surco, pero sin las relaciones tan íntimas como en el caso de la tercera bolsa y tercer surco, no existiendo una membrana faringobranquial correspondiente.

En esta fase se produce un hecho clave en la morfogénesis paratiroidea: el epitelio poliestratificado del labio dorsal del tercer surco faríngeo se invagina en dirección craneal formando una estructura columnar con luz, la cual pierde al terminar en cúpula situándose ésta precisamente a la altura de la emergencia del pedículo de la tercera bolsa faríngea. A medida que va ascendiendo se aleja de la superficie embrionaria y se aplica a la cara dorsolateral de la tercera bolsa faríngea vecina, pero separado por la correspondiente membrana faringobranquial tercera. Consideramos que esta estructura surgida del labio dorsal del tercer surco faríngeo es el esbozo de la glándula paratiroides III (o

inferiores en el humano), por tanto de origen ectodérmico, mientras que la tercera bolsa faríngea a la que se adosa dará lugar al timo, por tanto de origen endodérmico, siendo éste el vehículo que arrastrará a las glándulas paratiroides III en su migración caudal para situarse en su posición definitiva.

El cuarto surco faríngeo no se invagina y por tanto no se forman las glándulas paratiroides IV (o superiores en el humano).

#### Estadio de 13 días

En la línea media se sitúa el tiroides impar y medio inmediatamente ventral a la lámina anterior de la laringe. La parte mediosagital del citado esbozo impar y medio del tiroides corresponde al extremo inferior del cordón sólido del conducto tirogloso y que, en estos momentos, representa el lóbulo piramidal. A partir de este extremo se están desprendiendo en dirección láterodorsocraneal cordones celulares epiteliales.

Las cuartas bolsas faríngeas aparecen desprendidas de la faringe, con su característica forma globosa y aún con luz en la que sigue apareciendo la masa de tejido conjuntivo entre sus márgenes anterior y posterior por la herniación del curso del cuarto arco arterial faríngeo en su techo.

Las terceras bolsas faríngeas o primordios tímicos presentan una pequeña luz, situándose lateral a la faringe de la cual están aisladas.

El primordio de las glándulas paratiroides III está adosado al respectivo primordio tímico, a modo de una masa celular uniforme, homogénea, con forma esférica e incluso con una incipiente estructura de cubierta capsular.

Aparecen los cuernos tímicos, a modo de unas masas celulares circulares, en un plano más craneal, inmediatamente ventral a la masa ganglionar del ganglion plexiforme y dorsolateral con relación al curso de las futuras carótidas comunes.

#### Estadio de 14 días

El esbozo del tiroides lateral derivado de la cuarta bolsa faríngea mantiene aún una minúscula luz y se aplica a los extremos posteriores del tiroides impar y medio que se sitúa ventrolateralmente a la tráquea, como

consecuencia de la expansión en dirección dorsocraneal del extremo distal del ductus tirogloso desde su posición en la línea media y ventral a la tráquea, para dar origen a la mayor parte del material de los lóbulos tiroideos.

Las glándulas paratiroides III mantienen una exigua luz y continúan aplicadas al polo posterior de los cuernos tímicos, siendo arrastrados por éstos en dirección cráneo-caudal y dorso-ventro-medial.

#### Estadio de 15 días

El timo (derivado de la tercera bolsa faríngea) es ahora el elemento más caudal. Ha adquirido su característica disposición con dos lóbulos, derecho e izquierdo, en clara fase de lobulillación y unidos entre sí por la fisura interlobular de tejido conjuntivo o rafe interlobular tímico, separándose ligeramente en su porción más inferior. Se sitúan ventrolateral con relación a la tráquea, medial al paquete vásculonervioso del cuello y dorsal a la musculatura hioidea del cuello. El extremo superior del cuerno tímico se sitúa lateral y en vecindad de la parte inferior del polo caudal correspondiente del tiroides.

Los lóbulos tiroideos, en los que están incluidos los tiroides laterales, se aplican al anillo del cartílago cricoides, adquiriendo su estructura típica de cordones celulares. Se comienza a observar el istmo tiroideo.

Las glándulas paratiroides III, que son las únicas que realmente se han observado originarse en la rata, a partir del material del labio dorsal del tercer surco faríngeo, se sitúan ventrolateralmente a los respectivos lóbulos tiroideos.

#### Estadio de 16 días

Los polos superiores de los cuernos tímicos se disponen laterales con relación al polo inferior de los lóbulos tiroideos. Los dos lóbulos tímicos tienen cápsula y entre ellos se mantiene el septo interlobal.

Los lóbulos tiroideos se sitúan inmediatamente a la lámina tiroidea. En esta fase muestran dos tipos de celularidad: uno, formado por islotes de cordones celulares pertenecientes al tiroides impar y medio y, otro, que forma una masa de células más densa situadas en la margen dorsolateral de cada

lóbulo y que debe corresponder a los tiroides laterales. El istmo tiroideo es una realidad.

Las glándulas paratiroides III se sitúan ventrolateral con relación a cada lóbulo tiroideo.

#### Estadio de 17 días

El timo continúa su descenso de tal modo que el extremo superior de sus cuernos cervicales ha superado caudalmente el nivel del istmo tiroideo.

Los lóbulos del timo se apoyan sobre la margen posterior y superior de la pared de la cavidad pericárdica.

Los lóbulos tiroideos se encuentran a nivel de la supraglotis en contacto con la margen posterior de las láminas del cartílago tiroides. La celularidad de los lóbulos tiroideos está mezclada, formada por los cordones del tiroides impar y medio de los tiroides laterales. El istmo del tiroides se sitúa ventral con relación al primer y segundo anillo traqueal.

Las glándulas paratiroides III, que han seguido fielmente la migración caudal de los cuernos tímicos, ocupan una posición lateral y ligeramente dorsal con relación a los respectivos lóbulos tiroideos derecho e izquierdo. Su celularidad es densa.

#### Estadio de 18 días

El timo en su migración supera a la glándula tiroides, situándose sobre la cavidad pericárdica. Su estructura y sus relaciones remedan las del adulto.

La glándula tiroides se mantiene como en el estadio anterior, con sus lóbulos, istmo y con una estructura y relaciones similares a las del adulto.

Las glándulas paratiroides III continúan situándose lateral y dorsal con relación a cada uno de los lóbulos tiroideos.

---

## 7.- DISCUSIÓN

---

El origen de las glándulas paratiroides es un tema controvertido aunque la gran mayoría de los autores se declinan por su naturaleza endodérmica, ya que son muchos los hechos que no encajan en esta consideración y también son contables los aspectos sin resolver o confusos, como trataremos de poner de manifiesto a continuación.

En primer lugar, no se trata sólo de dilucidar el origen de una estructura anatómica de mayor o menor importancia, sino que conlleva el conocimiento de otra serie de elementos que derivan de esta compleja situación embriológica como es la faringe, es decir, lo que se denominan derivados faríngeos; a los que se añade el estudio del desarrollo de esta complicada y trascendente región en el adulto, como será la del cuello. En segundo lugar, no se trata de resolver un tema de repercusión sólo anatomo-embriológica o morfológica sino que tiene consecuencias clínicas, como ya señalan Mansberger y Wey en 1993.

Nos parece una exigencia de nuestro tiempo el que se haga constar, desde el comienzo de este capítulo de discusión, que coincidimos con la importancia y el valor que tienen en la actualidad los avances en la investigación mediante pruebas sofisticadas de laboratorio en la que se emplean técnicas de inmunocitoquímica, moleculares, genéticas, etc., pero así mismo creemos convencidos de la importancia, a nuestro juicio, de la observación y con ella del conocimiento morfológico en el caso que nos ocupa. Nos parece que debe ser una actitud básica de la investigación por muy elevada que esta sea, y en cualquier caso, el fundamento sobre el que actuar. Por eso, planteamos un estudio morfodescriptivo del origen y desarrollo de las glándulas paratiroides en rata para poder establecer su horario morfogénico así como un modelo experimental básico apoyado en el mismo.

El primer planteamiento a debate es el origen de las glándulas paratiroides, en este caso concreto en ratas (Wistar), con una doble posibilidad a tenor de los datos recogidos: o bien de naturaleza endodérmica o bien ectodérmica.

Asumimos una llamativa realidad por la oposición desproporcionada que supone, al estar en desacuerdo con los que siguen aceptando a modo de dogma morfogénico que las glándulas paratiroides son derivados endodérmicos surgidas a partir de las bolsas faríngeas terceras y cuartas. Entre los que plantean este origen endodérmico cabe citar desde Prenant (1894), Norris (1937), Van Dyke (1959), Kayser y cols. (1961), Nevalainen (1969), Ribes y Puchades (1969), Genis (1970), Hilfer y Brown (1984), Orts (1986), Mansberger y Wei (1993), Manley y Capecchi (1998), Peters y cols. (1998), Carney (2000), Grapin-Botton y Melton (2000), Gordon y cols. (2001), Graham y Smith (2001), Lengelé y Hamoir (2001), Su y cols. (2001), Xu y cols. (2002), Larsen (2003), Manley y Blackburn (2003), Graham y cols. (2004), Kameda y cols. (2004), Manley y cols. (2004), Moore (2004), Maret y cols. (2004), Okabe y Graham (2004), Sadler (2004), Carlson (2005), Arnold y cols. (2006), Gasser (2006) Patel y cols. (2006), Zou y cols (2006), Kameda (2007), Zajac y Danks (2008), Grevellec y Tucker (2010), Gordon y Manley (2011), Gardiner y cols. (2012), entre otros.

Por el contrario, coincidimos con los pocos que apuntan el origen ectodérmico, como Pearse y Takor (1976), Pearse (1990). O bien, O’Rahilly y Müller (1996), en la última edición de su texto de Embriología Humana al señalar la posibilidad del origen ectodérmico de las glándulas paratiroides.

Coincidimos, por supuesto, con los resultados del Grupo de Investigación de Embriología Humana y Experimental de la Universidad de Granada al considerar el origen ectodérmico de las glándulas paratiroides en humanos, organizándose a partir de la placoda ectodérmica branquial epicárdica, y más concretamente de las vertientes posteriores de los surcos ectodérmicos branquiales tercero (paratiroides III o paratiroides inferiores) y cuarto (paratiroides IV o superiores) (García y cols., 1984, 1985). Así mismo, con el origen ectodérmico de las citadas glándulas paratiroides en pollo (*gallus domesticus*) tanto desde el punto de vista morfogénico (García y cols., 1987) como experimental (Mérida-Velasco, 1991 y Mérida-Velasco y cols., 1996, 1999).

Por otro lado, hay una serie de hechos, que hemos considerado como premisas que fundamentan nuestra hipótesis del origen ectodérmico de las glándulas paratiroides en ratas y que efectivamente avalan nuestros resultados.

En primer lugar, el hallazgo de una nueva proteína paratiroidea, la SP-I que es análoga a la cromogranina-A encontrada en la médula adrenal (Morrissey y cols., 1980, Cohn y cols., 1981, 1982 y Cohn y Elting, 1983), que es almacenada y cosecretada por las glándulas paratiroides junto a la PTH (Cohn y cols., 1982; Arps y cols., 1987; Bajpai y Hamilton, 1990; Drees y Hamilton, 1992). Se sabe además, que la cromogranina está ampliamente distribuida en los tejidos de los sistemas endocrino y nervioso tales como: tiroides, paratiroides, pituitaria, islotes pancreáticos, glándulas endocrinas intestinales, médula adrenal, neuronas adrenérgicas, cerebro (Smith y Kirshner, 1967; Licata y cols., 1972; Somogyi y cols., 1984; Galindo y cols., 1991; Luts y Sundler, 1997). También se han identificado por radioinmunoensayo en extractos de paratiroides, pequeñas cantidades de pancreastatina (Cohn y cols., 1990; Luts y Sundler, 1997), que es estructuralmente similar al fragmento C-terminal de la cromogranina-A porcina (residuos 240-288) (Iacangelo y cols., 1988). Concretamente, se cree que la cromogranina-A es el precursor de la pancreastatina (Eiden, 1987; Huttner y Benedum, 1987), la cual, al parecer, actúa inhibiendo la secreción de las glándulas paratiroides por un mecanismo aún desconocido (Fasciotto y cols., 1989 y Drees y Hamilton, 1992). Del mismo modo, se ha puesto de manifiesto que las glándulas paratiroides sintetizan y secretan endotelina (ET-1), que puede desempeñar un papel importante en relación con el metabolismo del calcio (Fujii y cols., 1991).

En segundo lugar, la inclusión de las glándulas paratiroides en el Sistema APUD (Pearse, 1977) y en el de las paraneuronas (Fujita, 1980). Según Le Douarin (1982), las células secretoras de péptidos deberían ser consideradas parte del tejido nervioso, al igual que la médula de la glándula suprarrenal y la neurohipófisis. Debido al múltiple origen celular de muchos péptidos recientemente descubiertos, el concepto de sistema APUD se hace más

extensivo y las células de la cresta neural no son ya consideradas como el único origen posible de células secretoras de hormonas y polipéptidos. De acuerdo con Pearse (1976) y Pearse y Takor (1976), se originarían a partir del neuroectodermo, incluyendo lógicamente tanto al tubo neural como a la cresta neural, así como el ectodermo placodial especializado. De este modo, las glándulas paratiroides, si se considera su origen placodial ectodérmico, pueden ya ser incluidas con toda propiedad en el sistema APUD o en el de las paraneuronas. Este concepto embriológico permite integrar la patología paratiroidea como una parte de las endocrinopatías múltiples (Mansberger y Wei, 1993).

Hemos de señalar también que se ha comprobado la presencia en tumores (adenomas y carcinomas) de paratiroides humanas de múltiples neuropéptidos tales como: sustancia-P, CGRP-2, somatostatina (Pearse, 1990), enolasa neuroespecífica (Mortimer y cols., 1990; Pearse, 1990) cromogranina-A (en tumores de paratiroides endocrino-negativos) (Yamashita y cols., 1992) y PTHrP, que ha sido encontrada en tumores humanos y animales que causan hipercalcemia (Selvanayagam y cols., 1991; Matsushita y cols., 1992), pudiendo tener un papel autocrino o paracrino en el crecimiento y diferenciación (Schermer y cols., 1991).

En tercer lugar, la participación de la patología paratiroidea en el Síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple 2A (MEN 2A), síndrome que afecta a los tejidos derivados del neuroectodermo y de la cresta neural (Eng, 1996 y Machens y Dralle, 2006), en el que por tanto no debería encajar la inclusión de las glándulas paratiroides si se les supone un origen endodérmico. En este sentido coincidimos totalmente con Pausova y cols. (1996), al considerar una contradicción la presencia de la patología paratiroidea en la neoplasia endocrina múltiple tipo 2A si se afirma que las glándulas paratiroides son derivados endodérmicos.

Llama la atención, cuando menos, que nadie ponga en cuestión estos resultados o la naturaleza endodérmica de las glándulas paratiroides, como señalamos en esta tesis, ya que estos datos son una verdadera contradicción si se considera este origen endodérmico y por el contrario adquieren sentido en razón de su origen ectodérmico. A pesar de todo ello, la concepción clásica del origen endodérmico de las glándulas paratiroides se ha seguido manteniendo sin contrastar las discrepancias anteriormente expuestas.

El segundo planteamiento u objetivo de nuestro trabajo de investigación consiste en que una vez establecidas las bases morfológicas del origen y desarrollo de las glándulas paratiroides y su horario morfogénico tener en la rata un modelo experimental adecuado en el que poder aplicar técnicas de investigación más específicas que establezcan definitivamente el origen de las glándulas paratiroides y por extensión el estudio de los órganos derivados faríngeos. En general, una gran parte de los trabajos que se ocupan de esta temática se realizan en ratones, que efectivamente tienen un desarrollo muy similar a la rata. Sin embargo, la existencia de diferencias en cuanto a la cronología en la que se suceden los hechos morfogénicos entre el ratón y la rata, en cuanto a la aplicación y respuesta a las técnicas de investigación, y la validez de la comparación de datos en la misma especie y con el humano (Gaubert-Cristol and Godlewski, 1991) avalan el proyecto.

En este sentido, es de destacar la no existencia de un mapa cronológico del desarrollo de los órganos faríngeos y en concreto de las glándulas paratiroides en la rata. Habrá que tener en cuenta la diferencia entre especies, incluso en el desarrollo no coincidente en el tiempo de gestación entre el ratón y la rata.

Así, Cordier y Haumont (1980) señalan que en el estadio de 9 días aparecen las terceras y cuartas bolsas, teniendo la tercera una forma característica que describen como de "fístula ciega" con el extremo distal extendido hacia el tercer surco. A los 9,5 días el ectodermo del labio ventral del tercer surco faríngeo se ha engrosado y protruye en el endodermo de la tercera bolsa, no

distinguiéndose bien los dos componentes. Gordon y Manley (2011), en el estadio de 9.5 días observan las bolsas faríngeas en el que ponen de manifiesto que con el factor *Gcm-2* se expresa y marca en azul el territorio de las glándulas paratiroides. En el E10.5 muestran en las imágenes del trabajo una celularidad positiva en azul en parte de la tercera bolsa, indicando el territorio de la paratiroides. De forma similar se puede advertir en las imágenes de Patel y cols. (2006), pero con algunas contradicciones, pues en las imágenes de la fig. 2.- G, H, I, J, aparece marcado en azul parte de la tercera bolsa o prácticamente la totalidad (fig. 2 I), bien sea utilizando *Bmp4*, *Noggin*, *Foxn1* y *Gcm2*, respectivamente. Según los trabajos de Gordon y cols. (2001) y de Gordon y Manley (2011) el primordio del timo se colorea de rojo con *Foxn1* y el primordio paratiroideo de azul con *Gcm2*.

Patel y cols. (2006) señalan entre los días 9 y 10 el origen del timo y de las paratiroides. No coinciden con Cordier y Haumont (1980), Manley y Capecchi (1998) y Gordon y Manley (2011) ya que éstos señalan que el primordio del timo y de las glándulas paratiroides aparecen entre los 11 y 11,5 días. Las paratiroides proceden de la porción craneal de la tercera bolsa faríngea (igualmente manifiestan que este mismo epitelio de la cuarta bolsa faríngea, que en la mayoría de mamíferos da lugar a las paratiroides superiores, en el ratón comienza a degenerar en el estadio de 11 días). Al mismo tiempo, de la porción caudal de la tercera bolsa faríngea surge el timo.

Podemos decir, salvando la distancia entre el ratón y la rata, que coincidimos en el sentido de que apreciamos las terceras y cuartas bolsas faríngeas en el estadio de 11 días en rata con su característica forma, las terceras alargadas o en asta de toro y las cuartas de aspecto globoso. De igual forma podemos estar de acuerdo con Cordier y Haumont (1980), Manley y Capecchi (1998) y Gordon y Manley (2011) en la fecha de aparición del timo y de las únicas glándulas paratiroides entre los 11 y 11,5 días (para nosotros a los 12 días en la rata), no así con Patel y cols. (2006) que los señalan entre 9 y 10 días. Estamos de acuerdo que corresponden con las glándulas paratiroides III, mientras que las IV

no aparecen en la rata al igual que en el ratón. Tampoco coincidimos con Patel y cols. (2006) y Gordon y Manley (2011) con la identificación de las paratiroides, pues las sitúan en el interior de las bolsas, es decir, de naturaleza endodérmica, y en ningún caso se trata de una estructura situada en la intimidad de la bolsa y diferenciada de la misma como corresponde a las paratiroides. Además, tampoco coinciden con nuestros datos que describen una invaginación del ectodermo en el estadio de 12 días que dará lugar, a nuestro juicio, a las glándulas paratiroides, por tanto de naturaleza ectodérmica. Sí estamos de acuerdo en la procedencia del timo a partir de la tercera bolsa faríngea, aunque para estos autores procede de su porción caudal y para nosotros de toda ella.

No hay tampoco unanimidad en la cronología de la migración. Para Manley y Capecchi (1998) y para Kaufman y Bard (1999) a los 13.5 días los timos y paratiroides migran juntos para situarse a los 14.5 días en la cara pósteromedial de la glándula tiroidea, quedando las paratiroides ocupando el extremo craneal de sendos timos. Kameda y cols. (2004) y Kameda (2007) señalan que en el estadio de 11.5 días las paratiroides comienzan a separarse del timo y para Manley y Capecchi (1998) y Gordon y Manley (2011) en el de 12.5 días. De este modo, para Gordon y Manley (2011) a los 13.5 días, las glándulas paratiroides se sitúan adyacentes a los lóbulos tiroideos después de la migración del timo que ha conducido a las glándulas paratiroides a esta ubicación. Para Kameda (2007) en este estadio comienzan a contactar con el tiroideo. Destacamos las imágenes de esta publicación de Kameda (2007) en la que se pueden apreciar hallazgos morfogénicos, tanto del timo como de las glándulas paratiroides totalmente análogos. Utilizan marcadores específicos, como *Gcm-2*,  $p75^{NTR}$ , proteína S-100 que son muy ilustrativos, pero la interpretación morfológica no coincide con la nuestra. Para Cordier y Haumont (1980) a los 13 días aún permanecen unidos, pero a punto de separarse, las paratiroides y el timo, el cual las conduce hasta las proximidades del tiroideo en el 14 día y a su lugar definitivo en el día 15.

Según nuestros resultados, en el estadio de 13 días las glándulas paratiroides están adosadas a los respectivos primordios tímicos comenzando el proceso de migración, situándose a los 15 días junto al tiroides y a los 17 días ocupan una posición lateral y dorsal a los respectivos lóbulos tiroideos.

Manley y Capecchi (1998) a los 15.5 días consideran finalizada la migración de los órganos faríngeos, algo que ocurre a los 18 días en nuestra serie en ratas.

Gordon y Manley (2011) plantean una cuestión que está aún por resolver en relación al responsable de la migración, apuntando la posibilidad de que sean los vasos faríngeos los que hagan de guía, y en concreto en el ratón la arteria carótida.

En cuanto al número de glándulas paratiroides que se forman según la especie también hay discrepancias. Graham y cols. (2004) señalan que no se forman paratiroides en los peces, sí en los tetrápodos y por supuesto en el humano y pollo en número de cuatro, dos superiores y dos inferiores a partir de las bolsas faríngeas terceras y cuartas, respectivamente. En el ratón, coincidiendo también con Cordier y Haumont (1980), Hilfer y Brown (1984), Kaufman MH (1992) Maret y cols. (2004), Gordon y Manley (2011), Grevillec y Tucker (2010), Gardiner y cols. (2012) sólo se forman dos glándulas paratiroides a partir de la tercera bolsa faríngea. Shoumura y cols. (1993) señalan que la mayoría de animales tienen cuatro, pero en el caso del tritón, lagarto, salamanesca, ratón, rata y hámster tienen dos. Coincidimos en el número de un par de paratiroides, las correspondientes a las glándulas paratiroides III, en este caso en ratas, que ha sido el material utilizado en nuestro estudio, pero consideramos a la vista de nuestros resultados, como ya se ha insistido anteriormente, que proceden del tercer surco faríngeo y por tanto son de naturaleza ectodérmica.

En la actualidad ha renacido la preocupación y el interés investigador por el estudio de la organogénesis y la estructura del timo. Este detalle tiene relevancia en el estudio de las glándulas paratiroides pues curiosamente

guardan íntima relación en cuanto a su origen y sin embargo su funcionalidad es totalmente diferente. Coincidimos en que el timo es un derivado que surge de la tercera bolsa faríngea y por tanto procede del endodermo. Los mismos numerosos autores que consideran que las glándulas paratiroides son de origen endodérmico, señalados anteriormente, manifiestan que el timo proviene sólo del labio ventral de la tercera bolsa, dejando el labio dorsal para el origen de las glándulas paratiroides III (inferiores en el humano y en el pollo). No coincidimos con esta descripción, pues atendiendo a nuestros resultados, el timo está constituido por la totalidad de la tercera bolsa (endodermo), mientras que la glándula paratiroides III procede del labio dorsal del tercer surco faríngeo (ectodermo). Por otro lado, existe una gran e interesante controversia en cuanto al origen de la estructura del timo, es decir, en cuanto a la procedencia de su cortical y medular. Aunque no es el centro del estudio de nuestro trabajo de investigación conviene reseñarlo pues plantea algún interrogante que creemos podría entrar a formar parte y dar otro punto de debate al origen de las glándulas paratiroides, pues comparten la intimidad de su origen y migración hasta su posición definitiva. A modo de ejemplo, citemos a Blackburn y Manley (2004) y Gordon y cols. (2004) que rechazan la hipótesis del doble origen de la cortical y medular a partir del ectodermo del tercer surco faríngeo y del endodermo de la tercera bolsa faríngea, respectivamente, como postulan Cordier y Hamont (1980), entre otros. Demuestran por técnicas de trasplante que el endodermo por sí solo puede generar un timo funcional con sus dos capas propias de su estructura. Para Varga y cols. (2011) en el origen y desarrollo del timo juega un papel importante el contacto entre el endodermo de la tercera bolsa y el ectodermo del tercer surco, siendo necesaria una interacción epitelio-mesenquimal entre el endodermo y la cresta neural circundante. Recientemente, Gordon y Manley (2011) han publicado una revisión sobre los mecanismos de organogénesis y morfogénesis del timo en el que dejan patente el origen común desde el endodermo de la tercera bolsa faríngea, con lo que estamos en desacuerdo según hemos mostrado en nuestra tesis. Pero a la vez plantean el siguiente razonamiento: “aunque las funciones fisiológicas del timo y de las paratiroides son diferentes, su origen embrionario común y su

morfogénesis íntimamente relacionada permiten especulaciones sobre si estos órganos pueden tener funciones compartidas”. Nos parece más que un razonamiento un muy interesante interrogante en relación a nuestro planteamiento del origen ectodérmico de las glándulas paratiroides. La idea nos parece lógica pero proponemos una alternativa a la misma mejor fundamentada al partir de un principio real y no falso como hacen: Está contrastado que el timo y las glándulas paratiroides tienen diferente función, por lo que éste debe ser el inicio para plantear el interrogante de manera ajustada: ¿cómo se justifica un mismo origen si las funciones son diferentes? La respuesta estaría en nuestra hipótesis y en nuestros resultados al considerar un origen endodérmico para el timo y ectodérmico para las glándulas paratiroides.

Otros investigadores resaltan la participación, en mayor o menor medida de otros elementos muy importantes en los procesos del desarrollo embrionario, como son la cresta neural y el endodermo. En este caso no podemos pronunciarnos de manera específica pues no ha sido objeto de nuestro estudio estas situaciones, sino que el planteamiento ha sido morfológico e incluso topográfico. Pero sí entendemos la importancia de estos aspectos en el desarrollo de las glándulas paratiroides y observamos las discrepancias y las dudas al respecto.

Así, autores como Le Lièvre y Le Douarin (1975), Hall (1981), Le Douarin (1982), Noden (1983, 1988), Bockman y Kirby (1984, 1985), Kirby y Waldo (1995), Xu y cols. (2002), Kameda y cols. (2004), Varga y cols. (2011), entre otros señalan el papel crucial que juega la cresta neural en el desarrollo de las glándulas paratiroides. Retrotrayéndonos en el tiempo, es fácil coincidir con Bockman y Kirby (1985) en que “interacciones entre el mesénquima y el epitelio representan los precursores de otros órganos en la región faríngea y presumiblemente también son cruciales en la iniciación de su desarrollo y diferenciación”, ya que ellos mismos comprobaron (Bockman y Kirby, 1984) que tras la extirpación de la cresta neural, las glándulas paratiroides frecuentemente o no se encontraban o aparecían muy disminuidas de tamaño en al menos uno

de los lados. Ello implica que las células de la cresta neural deben participar en la organización y desarrollo de las glándulas paratiroides. Concretamente, el ectomesénquima de los arcos faríngeos 3<sup>o</sup>, 4<sup>o</sup> y 6<sup>o</sup> está formado, en su mayor parte, por células crestoneurales cardíacas (una porción de la cresta vagal, limitada entre la vesícula ótica y el borde inferior del tercer somito) (Kirby, 1987), que migrando en dirección dorso-lateral llegan a dichos arcos (Le Douarin y cols., 1984; Kuratani y Kirby, 1991). Si bien, antes de que se organice el ectomesénquima de los arcos faríngeos, la cresta circunfaríngea (formada como resultado de la migración de las células de la cresta neural) mantiene una estrecha relación con el ectodermo branquial, donde más tarde se organizarán los ganglios petroso y nodoso. Comprobándose además que posteriormente, usando el anticuerpo monoclonal HNK-1, cuando las bolsas faríngeas se expanden lateralmente y la cavidad pericárdica hace lo propio en dirección ventral, las células de la cresta circunfaríngea colonizan el mesénquima de los arcos faríngeos (Kuratani y Kirby, 1991). Ya las observaciones tanto de Adelman (1925) en ratas, como las de Da Costa (1931) en cobayas, se manifestaban en el sentido de que la cresta neural y los ganglios de los nervios cerebrales situados bajo el epitelio causaban engrosamientos locales del ectodermo por procesos inductivos. Fenómeno este último que lógicamente está de acuerdo con las ideas previas de Raven y Kloos (1945) y con las de Bockman y Kirby (1985), en el sentido de que las células de la cresta neural que colonizan durante el desarrollo el tercer arco branquial serán los elementos determinantes de la organización de la placoda ectodérmica branquial epicárdica. Esta concepción ya planteada por Adelman (1925) y Da Costa (1931), confirmada por Le Lièvre y Le Douarin (1975), Le Douarin (1982), Noden (1983, 1988), Bockman y Kirby (1984, 1985) y Weber y cols. (1991) implica que la cresta neural debe participar en el desarrollo paratiroideo. Pero además, se sabe que células derivadas de la cresta neural han sido encontradas en el tejido conectivo entre los cordones de las células paratiroides (Le Lievre y Le Douarin, 1975; Le Douarin, 1982; Noden, 1983; Bockman y Kirby, 1984 y 1985). Este hecho, sugerido también por Weber y cols. (1991) pone de manifiesto la posibilidad de que las glándulas paratiroides contengan células de origen crestoneural, de

modo que los productos de estas células puedan influenciar la función de las células paratiroides. Esta afirmación está basada en el hecho ampliamente aceptado de que los tumores de paratiroides coinciden con muchos tumores crestoneurales (pituitaria, médula adrenal, tiroides parafolicular) lo cual, vendría a justificar su inclusión en la familia de los apudomas (Tomita, 1997).

Sin embargo, en la actualidad el endodermo gana preponderancia con relación a la cresta neural, siendo uno de los elementos más estudiados y reivindicados en el proceso de desarrollo embrionario en general y en particular en el de los órganos faríngeos. Así, Graham y cols. (2004) señala la complejidad del proceso de desarrollo del “aparato orofaríngeo” y en concreto de los arcos faríngeos en el que participan interacciones entre diferentes tipos celulares embrionarios procedentes del ectodermo, endodermo, mesodermo y cresta neural. Destaca el papel, que califica como “clave”, que tiene el endodermo en el desarrollo de los arcos faríngeos y de sus derivados. Graham (2001), Graham y Smith (2001) y Graham y cols. (2004, 2005) consideran al endodermo como el elemento crucial en el patrón de desarrollo inicial de los arcos faríngeos del que se originan las glándulas paratiroides, dejando en un segundo lugar y siempre en relación con el endodermo la función de la cresta neural.

En esta misma línea, en relación con el estudio de estos órganos faríngeos se cuentan en el momento actual con marcadores muy utilizados y específicos. Sirvan de ejemplo: *Gcm-2* para las paratiroides y *Foxn1* para el timo (Gordon y cols., 2001, Graham y cols., 2004, Okabe y Graham, 2004, Gordon y Manley, 2011), o bien el *Hoxa 3* (Kameda y cols., 2004), o bien *Bmp4* y *Noggin* (Patel y cols. 2006) o  $p75^{\text{NTR}}$  y la proteína S100 (Kameda, 2007). Entendemos, lógicamente, que las pruebas de tipo molecular, de inmunocitoquímica, genéticas y similares podrían ser definitivas, pero sin embargo no lo podemos considerar así, pues siguen sin dar respuesta a las contradicciones que hemos señalado en nuestra hipótesis, si las glándulas paratiroides fuesen de naturaleza endodérmica y, por otro lado, no coinciden con los hallazgos o la situación morfológica. De cualquier modo, volvemos a reiterar que al observar las

imágenes de los diferentes estudios realizados con diferentes marcadores, los hallazgos morfológicos coinciden con nuestros resultados aunque la interpretación de los mismos no sea así. Por ejemplo, coincidimos con las imágenes de las publicaciones de Kameda y cols. (2004) y Kameda (2007) en las que la tercera bolsa faríngea es clara con su lumen característico y con la estructura de la paratiroides próxima a su cara pósterolateral. Así mismo con la figura en la que la glándula paratiroides está incluida en la glándula tiroidea. Sin embargo, en las que presentan los estudios de Patel y cols. (2006) Gordon y cols. (2001) y Gordon y Manley (2011) la estructura de la tercera bolsa faríngea presenta su típica luz, que será el timo en su totalidad. Las paratiroides están señaladas como una parte de esa bolsa cuando admiten que se sitúa adyacente a la misma para ser conducida en la migración del timo.

No hay duda que estas herramientas son potentes, y al igual que hemos precisado con la participación de otros elementos como la cresta neural o el endodermo, no podemos pronunciarnos de manera comparativa pues nuestro estudio se sitúa en las bases morfológicas para precisamente poder entrar a emplear estas técnicas y debatir teniendo perfectamente definido el sustrato morfológico que nos parece fundamental y paso previo para la discusión y conclusiones que disipen todos los interrogantes planteados.

---

## **8.- CONCLUSIONES**

---

- 1.- Se establece el horario morfogénico de las glándulas paratiroides en rata, tal y como se pone de manifiesto al final del capítulo de resultados, en el que destaca:
  - En el estadio de 12 días ocurre la invaginación del epitelio poliestratificado del labio dorsal del tercer surco faríngeo (ectodermo) para dar lugar al esbozo de la glándula paratiroides III (o inferiores en el humano), aplicándose a la cara dorsolateral de la tercera bolsa faríngea (endodermo) que da lugar al esbozo del timo. De este modo, el timo será el vehículo que arrastra a las glándulas paratiroides en su migración caudal para situarse en su posición definitiva. En tanto, el labio dorsal del cuarto surco aparece igualmente poliestratificado pero no se produce la correspondiente invaginación, como ocurre en el tercer surco, por lo que no se originan las llamadas glándulas paratiroides IV (o superiores en el humano).
  - En los estadios de 13 y 14 días el primordio de las glándulas paratiroides III están adosadas al respectivo primordio tímico, a modo de una masa celular uniforme, homogénea, con forma esférica e incluso con una incipiente estructura de cubierta capsular.
  - En los estadios de 15 y 16 días las glándulas paratiroides III se sitúan ventrolateralmente a los respectivos lóbulos tiroideos.
  - A partir del estadio de 17 días, las glándulas paratiroides III ocupan una posición lateral y dorsal a los respectivos lóbulos tiroideos.
- 2.- Las glándulas paratiroides de la rata son sólo dos, las glándulas paratiroides III, correspondientes a las inferiores de la especie humana.
- 3.- Las glándulas paratiroides de la rata, desde el punto de vista morfológico, son de origen ectodérmico surgidas a partir del labio dorsal del tercer surco faríngeo.
- 4.- Se han definido las bases morfológicas que participan en el origen y desarrollo de las glándulas paratiroides en rata, en su correspondiente horario morfogénico, como exigencia de un adecuado modelo experimental para el estudio de los derivados faríngeos.

---

## **9.- BIBLIOGRAFÍA**

---

- Adelman HB (1925) The development of the neural folds and cranial ganglia of the rat. *J Comp Neurol*, 39:19-172
- Arnold JS, Werling U, Braunstein EM, Liao J, Nowotschin S, Edelmann W, Hebert JM, Morrow BE (2006) Inactivation of Tbx1 in the pharyngeal endoderm results in 22q11DS malformations. *Development*, 133:977-987
- Arps H, Dietel M, Lauritzen B, Elting JJ, Niendorf A, Cohn DV (1987) Localization of parathyroid hormone and secretory protein-I in bovine parathyroid glands: A double immunocytochemical study at the electron microscopical level. *Bone Miner*, 2:175-183
- Ayer-Le Lièvre CS, Fontaine-Perus J (1982) The neural crest: Its relations with APUD and paraneuron concepts. *Arch Histol Jap*, 45:409-427
- Bajpai S, Hamilton J (1990) The isolation and partial characterization of bovine parathyroid secretory granules. *Bone Miner*, 9:9-22
- Blackburn CC, Manley NR (2004) Developing a new paradigm for thymus organogenesis. *Nat Rev Immunol*, 4:278-289
- Bockman DE, Kirby ML (1984) Dependence of thymus development on derivatives of the neural crest. *Science*, 223:498-500
- Bockman DE, Kirby ML (1985) Neural crest interactions in the development of the immune system. *J Immunol*, 135:766-768
- Brewer LA (1934) The occurrence of parathyroid tissue within the thymus. Report of four cases. *Endocrinology*, 18:397-408
- Carlson BM (2005) *Embriología Humana y Biología del desarrollo*. 3ª ed. Ed. Mosby. Madrid
- Carney JA (2000) Salivary heterotopia, cysts, and the parathyroid gland: branchial pouch derivatives and remnants. *Am J Surg Pathol*, 24:837-845
- Carney JA (2005) Familial multiple endocrine neoplasia. The first 100 years. *Am J Surg Pathol*, 29:254-274
- Carvalho AF, Pearse AGE (1967) Comparative cytochemistry of C cell esterases in the mammalian thyroid-parathyroid complex. *Histochemie*, 8:175-182
- Chevallier JM, Martelli H, Wind P (1995) La découverte chirurgicale des glandes parathyroïdes et du nerf laryngé récurrent. *Ann Chir*, 49:296-304

- Cohn DV, Elting JJ (1983) Biosynthesis, processing and secretion of parathormone and secretory protein I. En: Recent Progress in Hormone Research. RO Greep, Ed. Academic Press Inc., New York
- Cohn DV, Fasciotto BH, Gorr S-U, Parkins F, Shioi J, Levine MA, Greeley GH (1990) The putative role of secretory protein-I/chromogranin-A as a precursor of regulatory hormones. *Prog Clin Biol Res*, 332:51-66
- Cohn DV, Morrissey JJ, Hamilton JW, Shofstall RE, Smardo FL, Chu LLH (1981) Isolation and partial characterization of secretory protein-I from bovine parathyroid glands. *Biochemistry*, 20:4135-4140
- Cohn DV, Morrissey JJ, Shofstall RE, Chu LLH (1982) Cosecretion of secretory protein-I and parathormone by dispersed bovine parathyroid cells. *Endocrinology*, 110:625-630
- Cordier AC, Haumont SM (1980) Development of thymus, parathyroid and ultimobranchial bodies in NMRI and nude mice. *Am J Anat*, 157:227-263
- Da Costa C (1931) Sur la constitution et le développement des ébauches ganglionnaires craniennes chez les mammifères. *Arch Biol*, 42:71-106
- De Winiwarter H (1926) Observations sur l'appareil parathyroïdien des quelques mammifères. *C R Assoc Anat*, 21:576-585
- Drees BM, Hamilton JW (1992) Pancreastatin and bovine parathyroid cell secretion. *Bone Miner*, 17:335-346
- Dubois P, Dumont L (1966) Aspects ultrastructuraux des cellules parafolliculaires de la thyroïde du lapin en fonction de la nature du fixateur. *C R Assoc Anat*, 160:2331-2334
- Eiden LE (1987) Is chromogranin a prohormone? *Nature*, 325:301
- Eng C (1996) The RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2 and Hirschsprung's disease. *New Engl J Med*, 335:943-951
- Fasciotto BH, Gorr S-U, De Franco DJ, Levine MA, Cohn DV (1989) Pancreastatin, a presumed product of chromogranin-A (secretory protein-I) processing, inhibits secretion from porcine parathyroid cells in culture. *Endocrinology*, 125:1617-1621
- Fassbender WJ, Krohn-Grimberghe B, Gortz B, Litzlbauer D, Stracke H, Raue F, Kaiser HE (2000) Multiple endocrine neoplasia (MEN) -an overview and case

- report-patient with sporadic bilateral pheochromocytoma, hyperparathyroidism and marfanoid habitus. *Anticancer Res*, 20:4877-4887
- Fox H (1908) The pharyngeal pouches and their derivatives in the mammalian. *J Anat*, 8:187-250
- Fujii Y, Moreira JE, Orlando C, Maggi M, Aurbach GD, Brandi ML, Sakaguchi K (1991) Endothelin as a autocrine factor in the regulation of parathyroid cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 88:4235-4239
- Fujita T (1980) Paraneuron, its current implications. *Biomed Research*, 1:3-9
- Fujita T, Kobayashi S (1979) Current views of the paraneuron concept. *Trend Neurosci*, 2:27-30
- Galindo E, Bader MF, Aunis D (1991) Regulation of chromogranin A and chromogranin B (secretogranin I) synthesis in bovine cultured chromaffin cells. *J Neuroendocrinol*, 3:669-677
- García JD, Mérida-Velasco JA, Espín J, Linares R (1987) Organogenesis of the parathyroid glands in the chick embryo. *Arch Anat Hist Embr Norm Exp*, 70:93-104
- García JD, Mérida-Velasco JA, Espín J, Mérida JR (1985) Contribution to the study of the ectodermic origin of the human parathyroid glands. *Arch Biol (Bruxelles)*, 96:45-56
- García JD, Mérida-Velasco JA, Espín J, Rodríguez JF, Barranco RJ, Mérida JR (1984) Origen de las glándulas paratiroides humanas. *An Desarr*, 64:177-191
- Gardiner JR, Jackson AL, Gordon J, Lickert H, Manley NR, Basson MA (2012) Localised inhibition of FGF signalling in the third pharyngeal pouch is required for normal thymus and parathyroid organogenesis. *Development*, 139:3456-3466
- Gasser RF (2006) Evidence that some events of mammalian embryogenesis can result from differential growth, making migration unnecessary. *Anat Rec B New Anat*, 289:53-63
- Gaubert-Cristol R, Godlewski G (1991) Identification of point scores at stage 23 in the rat according to the system of scoring in the human embryo. *Acta Anat*, 141:364-368

- Genis JM (1970) *Biología del Desarrollo*. Ed. Espaxs. Barcelona
- Gerard P (1928) Sur une continuité tissulaire entre thymus et parathyroïdes chez l'homme. *Arch Biol*, 38:1-7
- Gertner ME, Kebebew E (2004) Multiple endocrine neoplasia type 2. *Curr Treat Options Oncol*, 5:315-325
- Godwin MC (1937) The development of the parathyroids in the dog with emphasis upon the origin of accesory glands. *Anat Rec*, 68:305-318
- Gordon J, Bennett AR, Blackburn CC, Manley NR (2001) Gcm2 and Foxn1 mark early parathyroid- and thymus-specific domains in the developing third pharyngeal pouch. *Mech Dev*, 103:141-143
- Gordon J, Manley NR (2011) Mechanisms of thymus organogenesis and morphogenesis. *Development*, 138:3865-3878
- Gordon J, Wilson VA, Blair NF, Sheridan J, Farley A, Wilson L, Manley NR, Blackburn CC (2004) Functional evidence for a single endodermal origin for the thymic epithelium *Nat Immunol*, 5:546-553
- Graham A (2001) The development and evolution of the pharyngeal arches. *J Anat*, 199:133-141
- Graham A, Begbie J, McGonnel I (2004) Significance of the cranial neural crest. *Develop Dyn*, 229:5-13
- Graham A, Okabe M, Quinlan R (2005) The role of the endoderm in the development and evolution of the pharyngeal arches. *J Anat*, 207:479-487
- Graham A, Smith A (2001) Patterning the pharyngeal aarches. *Bioessays*, 23: 54-61
- Grapin-Botton A, Melton DA (2000) Endoderm development: from patterning to organogenesis. *Trends Genet*, 16:124-130
- Grevellec A, Tucker AS (2010) The pharyngeal pouches and clefts: Development, evolution, structure and derivatives. *Semin Cell Dev Biol*, 21:325-332.
- Groschuff K (1896) Bemerkungen zu der worläufigen Mitteilung von Jacoby: Ueber die Entwicklung der Nebendrüsen der Schilddrüsen und der Carotidendrüsen. *Anat Anz*, 12:497-512

- Grosser D (1912) The development of the pharynx and of the organs of respiration. En: Manual of Human Embryology. Keibel y Mall eds. Madrid
- Hall, BK (1981) The induction of neural crest-derived cartilage and bone by embryonic epithelia: an analysis of the mode of action of an epithelial-mesenchymal interaction. *J Embryol Exp Morphol*, 64: 305-320
- Harrison BM, Mohn LA (1932) Some stages in the development of the pharynx of the embryo horse. *Am J Anat*, 50:233-250
- Hilfer SR, Brown JW (1984) The development of pharyngeal endocrine organs in mouse and chick embryos. *Scan Electron Microsc*, 4:2009-2022
- Huttner WB, Benedum VM (1987) Chromogranin A and pancreastatin. *Nature*, 325:305
- Iacangelo AL, Colbrie RF, Koller KJ, Brownstein MI, Eiden LE (1988) The sequence of porcine chromogranin A messenger RNA demonstrates chromogranin A serves as the precursor for the biologically active hormone pancreastatin. *Endocrinology*, 122:2339-2341
- Jacoby M (1896) Ueber die Entwicklung der Nebendrüsen, der Schilddrüsen und der carotidendrüsen. *Anat Anz*, 12:400-427
- Kameda Y (1971) The occurrence and distribution of the parafollicular cells in the thyroid, parathyroid IV and thymus IV in some mammals. *Arch Histol Jap*, 33:283-299
- Kameda Y (2007) Expression of glial progenitor markers p75NTR and S100 protein in the developing mouse parathyroid gland. *Cell Tissue Res*, 327:15-23
- Kameda Y, Arai Y, Nishimaki T, Chisaka O (2004) The role of Hoxa3 gene in parathyroid gland organogenesis of the mouse. *J Histo Cyto*, 52:641-651
- Kaufman MH (1992) The atlas of mouse development. Academic Press. New York
- Kaufman MH, Bard JBL (1999) The anatomical basis of mouse development. Academic Press. New York
- Kayser C, Petrovic A, Porte A (1961) Variations ultraestructurales de la parathyroïdes du Hamster ordinaire (*Cricetus cricetus*) au cours du cycle saisonnier. *C R Soc Biol*, 155:2178-2181

- Kingsbury BF (1915) The development of the human pharynx. The pharyngeal derivatives. *Amer J Anat*, 18:329-386
- Kirby ML (1987) Cardiac morphogenesis - Recent research advances. *Pediatr Res*, 21:219-224
- Kirby ML, Waldo KL (1995) Neural crest and cardiovascular patterning. *Circ Res*, 77:211-215
- Kuratani SC, Kirby ML (1991) Initial migration and distribution of the cardiac neural crest in the avian embryo: An introduction to the concept of the circumpharyngeal crest. *Am J Anat*, 191:215-227
- Larsen WJ (2003) *Embriología Humana*. 3ª ed. Ed. Elsevier Science. Madrid
- Le Douarin NM (1982) *The Neural Crest*. Cambridge University Press. Cambridge
- Le Douarin NM, Cochard P, Vincent M, Duband JL, Tucker GC, Teillet MA, Thiery JP (1984) Nuclear, cytoplasmic and membrane markers to follow neural crest cell migration: A comparative study. En: *The Role of Extracellular Matrix in Development*. RL Trelstad, Ed. Alan R. Liss., Inc., New York
- Le Lievre CS, Le Douarin NM (1975) Mesenchymal derivatives of the neural crest: Analysis of chimeric quail and chick embryos. *J Embryol Exp Morphol*, 34:125-154
- Lemez L, Jedlicka V, Grafnetterova J (1972) Incidence of a fifth thymic and parathyroid metamere and of various structures in the ultimobranchial body of the one-day-old chick. *Folia Morphol*, 20:141-143
- Lengelé B, Hamoir M (2001) Anatomy and embryology of the parathyroid glands. *Acta Otorhinolaryngol Belg*, 55:89-93
- Licata AA, Au WYW, Raisz LG (1972) Secretion of glucosamine-containing macromolecules by rat parathyroids glands in tissue culture. *Biochim Biophys Acta*, 261:143-147
- Luts L, Sundler F (1997) Developmental expression of neuronal and endocrine markers in the parathyroid gland of the rat. *Anat Embryol*, 195:515-524

- Machens A, Dralle H (2006) Multiple endocrine neoplasia type 2 and the RET protooncogene: from bedside to bench to bedside. *Mol Cell Endocrinol*, 247:34-40
- Manley NR, Blackburn CC (2003) A developmental look at thymus organogenesis: where do the non-hematopoietic cells in the thymus come from? *Curr Opin Immunol*, 15:225-232
- Manley NR, Capecchi MR (1998) Hox group 3 paralogs regulate the development and migration of the thymus, thyroid, and parathyroid glands. *Dev Biol*, 195:1-15
- Manley NR, Sellerib L, Brendolanb A, Gordona J, Cleary ML (2004) Abnormalities of caudal pharyngeal pouch development in Pbx1 knockout mice mimic loss of Hox3 paralogs. *Devel Biol*, 276:301-312
- Mansberger AR Jr, Wei JP (1993) Surgical embryology and anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Surg Clin North Am*, 73:727-746
- Maret A, Bourdeau I, Ding C, Kadkol SS, Westra WH, Levine MA (2004) Expression of GCMB by intrathymic parathyroid hormone-secreting adenomas indicates their parathyroid cell origin. *J Clin Endocrinol Metab*, 89:8-12
- Matsushita H, Hara M, Nakazawa H, Shishiba Y, Matuhas J (1992) The presence of immunoreactive parathyroid hormone-related protein in parathyroid adenoma cells. *Acta Pathol Jpn*, 42:35-41
- Mérida-Velasco JA (1991) Experimental study of the origin of the parathyroid glands. *Acta Anat*, 141:163-169
- Mérida-Velasco JA, Sánchez-Montesinos I, Espín J, García JD, Roldán V (1996) Grafts of the third branchial arch in chick embryos. *Acta Anat*, 155:73-80
- Mérida-Velasco JA, Sánchez-Montesinos I, Espín J, García JD, Roldán V (1999) Ectodermal ablation of the third branchial arch in chick embryos and the morphogenesis of the parathyroid III gland. *J Craniofac Genet Dev Biol*, 19:33-40
- Michelucci S (1961) Sulla partecipazione dell'ectoderma placodiale alla genesi del timo negli ucelli (Passer italiae). *Atti Soc Tosc Sc Nat, Serie B*:201-218
- Moore KL (2004) *Embriología Clínica*. 7ª ed. Ed. Elsevier Science. Madrid

- Morrissey JJ, Shofstall RE, Hamilton JW, Cohn DV (1980) Synthesis, intracellular distribution, and secretion of multiple forms of parathyroid secretory protein-I. *Proc Natl Acad Sci USA*, 77:6406-6410
- Mortimer S, Hanley D, Stell W (1990) Immunohistochemical identification of calcitonin gene-related peptide and substance-P in nerves of the bovine parathyroid gland. *Cell Tissue Res*, 261:339-345
- Nevalainen T (1969) Fine structure of the parathyroid gland of the laying hen (*Gallus domesticus*). *Gen Comp Endocr*, 12:561-567
- Noden DM (1983) The role of the neural crest in patterning of avian cranial skeletal, connective and muscle tissues. *Dev Biol*, 96:144-149
- Noden DM (1988) Interactions and fates of avian craniofacial mesenchyme. *Development*, 103:121-140
- Norris EH (1937) The parathyroid glands and the lateral thyroid in man: their morphogenesis, histogenesis, topographic anatomy and prenatal growth. *Contrib Embryol*, 26:249-294
- Okabe M, Graham A (2004) The origin of the parathyroid gland. *Proc Natl Acad Sci*, 101:17716-17719
- O'Rahilly R, Müller F (1996) *Human Embryology and Teratology*. 2ª ed. Ed. Wiley-Liss. Nueva York
- Orts F (1986) *Anatomía Humana*. 6ª ed. Ed. Científico-Médica. Barcelona
- Owen R (1862) On the anatomy of the Indian rhinoceros (*Rh. Unicornis*, L). *Trans Zool Soc Lond*, 4:31-58
- Patel SR, Gordon J, Mahbub F, Blackburn CC, Manley NR (2006) Bmp4 and Noggin expression during early thymus and parathyroid organogenesis. *Gene Expr Patterns*, 6:794-799
- Pausova Z, Soliman E, Amizuka N, Janicic N, Konrad EM, Arnold A, Goltzman D, Hendy GN (1996) Role of the *RET* proto-oncogene in sporadic hyperparathyroidism and in hyperparathyroidism of multiple endocrine neoplasia type 2. *J Clin Endocrinol Metab*, 81:2711-2718
- Pearse AGE (1976) Peptides in brain and intestine. *Nature*, 262:92-94

- Pearse AGE (1977) The diffuse neuroendocrine system and the APUD concept: related "endocrine" peptides in brain, intestine, pituitary, placenta and anuran cutaneous glands. *Med Biol*, 55:115-125
- Pearse AGE (1990) Genesis of the neuroendocrine system. En: *Surgical Endocrinology Clinical Syndromes*. SR Friesen y NW Thompson, eds. JB Lippincott, Philadelphia.
- Pearse AGE, Takor TT (1976) Neuroendocrine embryology and the APUD concept. *Clin Endocrinol*, 5:229-244
- Peczowska M, Januszewicz A (2005) Multiple endocrine neoplasia type 2. *Familial Cancer*, 4:25-36
- Peters H, Neubuser A, Kratochwil K, Balling R (1998) Pax9-deficient mice lack pharyngeal pouch derivatives and teeth and exhibit craniofacial and limb abnormalities. *Genes Dev*, 12:2735-2747
- Politzer G, Hahn F (1935) Ueber die Entwicklung der Branchiogenen organe beim Menschen. *Zeitschr f Anat u Entwges*, 104:670-708
- Prenant A (1894) Contribution à l'etude du developpement organique et histologique du thymus, de la glande thyroïde et de la glande carotidienne. *La Cellule*, 10:85-104
- Rathke H (1826) Citado por Laín P (1974) *Historia Universal de la Medicina*. 1ª ed. Salvat Editores S.A. Barcelona
- Raven CP, Kloos J (1945) Induction by medial and lateral pieces of the archenteron roof, with special reference to the determination of the neural crest. *Acta Neer Morphol*, 5:348-362
- Ribes R, Puchades A (1969) Contribución al estudio de las glándulas paratiroides y determinación volumétrica en embriones y fetos humanos. *An Desarr*, 15:67-78
- Rogers WM (1929) The development of the pharynx and the pharyngeal derivatives in the white rat (*Mus norvegicus albinus*). *Am J Anat*, 44:283-329
- Sadler TW (2004) *Langman Embriología médica con orientación clínica*. 9ª ed. Ed. Médica Panamericana. Madrid
- Sandström I (1880 a) Om en ny körtel hos menniskan och åtskilliga däggdjur. *Upsala Läkareförenings Förhandlingar*, 15:441-471

- Sandström I (1880 b) Glandulae parathyroideae (abstract). Schmidt's Jahrbuch Ges Med, 187:114-118
- Sandström I (1880 c) Glandulae parathyroideae (abstract). Jahresber Fortschr Anat Physiol, 9:224-226
- Schermer DT, Chan SAH, Bruce R, Nissenson RA, Wood WI, Strenwler GI (1991) Chicken parathyroid hormone-related protein and its expression during embryonic development. J Bone Miner Res, 6:149-155
- Schrier JE, Hamilton HL (1952) An experimental study of the origin of the parathyroid and thymus gland in the chick. J Exper Zool, 119:165-188
- Selvanayagam P, Graves K, Cooper C, Rajaramam S (1991) Expression of the parathyroid hormone-related protein gene in rat tissues. Lab Invest, 64:713-717
- Shoumura S, Emura S, Isono H (1993) The parathyroid gland under normal and experimental conditions]. Kaibogaku Zasshi, 68:5-29
- Sipple JH (1961) The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. Am J Med, 31:163-166
- Smith WJ, Kirshner N (1967) A specific soluble protein from the catecholamine storage vesicles of bovine adrenal medulla. Mol Pharmacol, 3:52-62
- Solcia E, Sampietro R (1968) New methods for staining secretory granules and 5-hydroxytryptamine in the thyroid C cell. En: Calcitonin. Proceedings of the Symposium on Thyrocalcitonin and the C Cells. S Taylor ed. London
- Somogyi P, Hodgson AJ, De Potter RW, Fischer-Colbrie R, Schober M, Winkler H, Chubb IW (1984) Chromogranin immunoreactivity in the central nervous system. Brain Res Rev, 8:193-230
- Soulié A, Verdun P (1897) Developpement de la thyroïde du thymus et des glandes parathyroïdiennes chez le lapin et chez la taupe. J Anat Physiol, 33:78-109
- Su DM, Ellis S, Napier A, Lee K, Manley NR (2001) Hoxa3 and Pax1 regulate epithelial cell death and proliferation during thymus and parathyroid organogenesis. Dev Biol, 236:316-329

- Tomita T (1997) Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in thyroid C-cells and medullary-thyroid carcinomas. *Histopathology*, 31:150-156
- Tourneux F, Verdun P (1897) Sur les premiers développements du le thyroïde, du thymus et des glandules parathyroïdiennes chez l'homme. *J Anat*, 33:305-325
- Ungerma E (1906) Ueber einen Fall von Athyreosis und vikariierender Zungenstroma. *Virchows Arch f Path Anat*, 187:58-80
- Van Dyke JH (1959) Aberrant parathyroid tissue and the thymus. Postnatal development of accessory parathyroid glands in the rat. *Anat Rec*, 134:185-205
- Varga I, Pospisilova V, Jablonska-Mestanova V, Galfiova P, Polak S (2011) The thymus: picture review of human thymus prenatal development. *Bratisl Lek Listy*, 112:368-376
- Weber CJ, O'Dorisio TM, Howe B, D'Agati V, Ward LL, Russell J, Feind CR (1991) Vasoactive intestinal polypeptide-, neurotensin-, substance P-, gastrin-releasing peptide-, calcitonin-, calcitonin gene related peptide-, and somatostatin-like immunoreactivities in human parathyroid glands. *Surgery*, 110:1078-1085
- Weller GL (1933) Development of the thyroid, parathyroid and thymus gland in man. *Contrib Embryol*, 24:95-138
- Welsch U, Pearse AGE (1969) Electron cytochemistry of buche and ache in thyroid and parathyroid C cells, under normal and experimental conditions. *Histochemie*, 17:1-10
- Williams ED (1966) Histogenesis of medullary carcinoma of the thyroid. *J Clin Pathol*, 19:114-118
- Woollard HH (1932) The potency of the pharyngeal endoderm. *J Anat*, 66:242-260
- Xu PX, Zheng W, Laclef C, Maire P, Maas RL, Peters H, Xu X (2002) Eya1 is required for the morphogenesis of mammalian thymus, parathyroid and thyroid. *Development*, 129:3033-3044

- Yamashita H, Noguchi S, Murakami N, Toda M, Adachi M, Daa T (1992) Immunohistological study of nonfunctional parathyroid carcinoma. Report of a case. *Acta Pathol Jpn*, 42:279-285
- Zajac JD, Danks JA (2008) The development of the parathyroid gland: from fish to human. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 17:353-356
- Zou D, Silvius D, Davenport J, Grifone R, Maire P, Xu PX (2006) Patterning of the third pharyngeal pouch into thymus/parathyroid by Six and Eya1. *Dev Biol*, 293:499-512