

L'ORIGEN DE L'OS

Comunicació presentada el dia 30 d'abril de 1963 pel doctor

JOSEP TRUETA

Professor d'Ortopèdia i Traumatologia
a la Universitat d'Oxford

Us estic sincerament agraït per haver-me invitat a presentar-vos un resum dels treballs encaminats a cercar l'origen de l'os que ens ocupen a Oxford des de fa uns quinze anys. Si més de quaranta anys de cirurgia no haguessin esmussat quelcom la meva capacitat reactiva, em seria difícil de controlar l'emoció que em produeix d'adreçar-me a tants companys de la Secció de Ciències de l'INSTITUT D'ESTUDIS CATALANS, entre els quals veig nombroses cares que, si no fos pel fet de trobar-se ara voltades de cabells grisencs, em farien creure que em trobo a la Barcelona de trenta anys enrera.

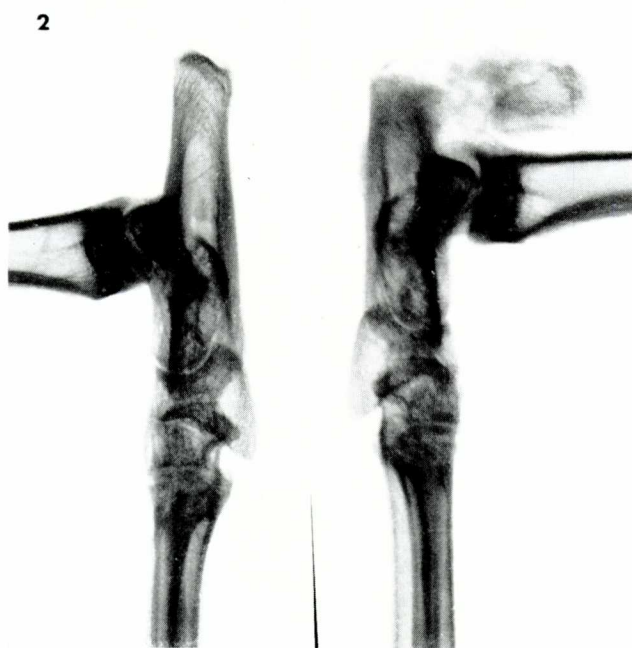
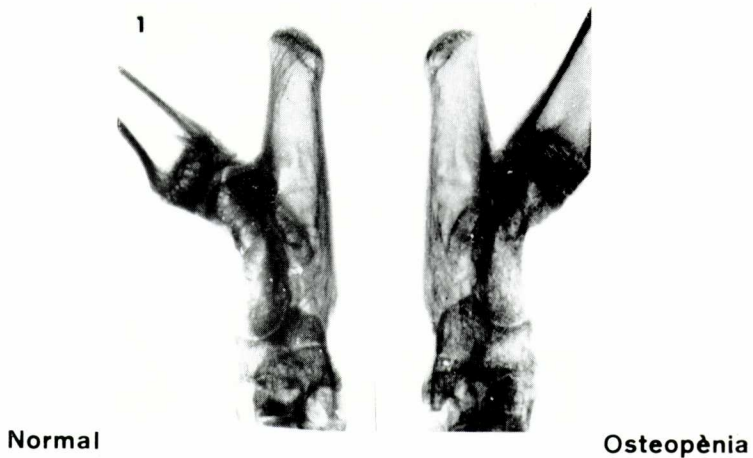
A Oxford, un jove col·lega català em proposà que repetís a Barcelona quelcom del que vaig presentar recentment a la reunió que tingué lloc a Detroit, organitzada per la Fundació Ford per tal d'estudiar la biomecànica del teixit ossi. No cal dir com em plau la idea de donar en català una versió, podem dir gairebé original, del que hem fet als meus laboratoris universitaris d'Oxford. Amb això no faig sinó repetir el que s'esdevingué amb la difusió de la tècnica que portà el meu nom pel tractament de les ferides de guerra, car les primeres publicacions, tant en article com en llibre, foren fetes en català. Aquesta vegada, però, ja han estat donades a la premsa mèdica anglesa i americana un nombre de dades de les nostres troballes.

Parlaré de l'origen de l'os. No és freqüent de trobar qui mediti sobre el següent misteri:

L'os és probablement l'únic teixit dels vertebrats que està en reformació constant. Normalment hi ha un equilibri entre formació i absorció des que es fa l'ossificació primària en l'embrió fins a la senectut i la mort. Aquest equilibri pot rompre's sigui pel predomini formatiu (esclerosi òssia) o bé per la reabsorció (osteoporosi o osteopènia) depenent de malalties, de canvis hormonal i metabòlics o, simplement, de l'activitat física. Fins ara això no ha estat aclarit; per manca de dades no hi ha cap interpretació certa sobre la qual basar una explicació científicament comprovada. Per què m'és possible de romandre dret davant vostre en aquest moment? Amb la teoria de l'evolució acceptada per tots els biòlegs, i ara, amb algunes reserves, per l'Església i tot, s'explica per què una medusa s'aplana i s'asseca quan cau damunt la platja fora de l'aigua: simplement, perquè no ha format una estructura rígida

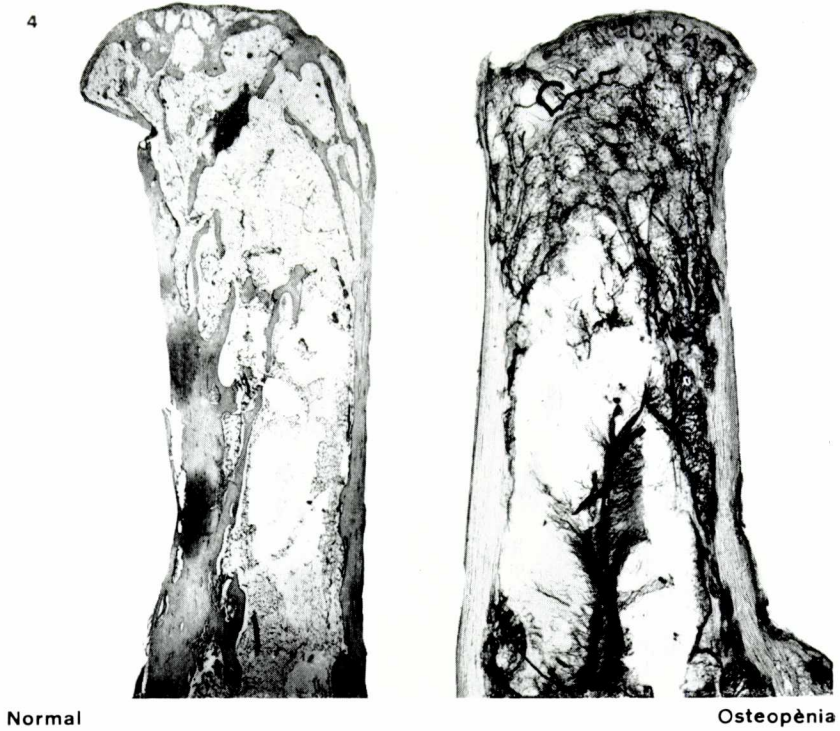
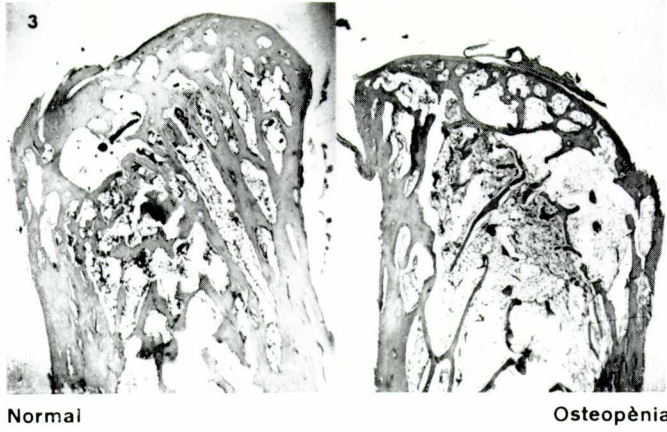
interna o exterior que li permeti d'aguantar la força formidable de la gravitació. El motiu que em permet de romandre dret sense perill de col·lapse és que els meus ossos s'estan formant de manera continuada alhora que una altra part del meu esquelet se'n va. Això, naturalment, permet uns límits reduïts de desplaçament, per excés o per defecte, per sobreformació i per sobrereabsorció que, si hom no pateix d'un tumor maligne o d'una osteoporosi senil avançada, fa improbable que l'os collapsi fent una fractura. Potser d'aquí a deu anys, en baixar una escaleta tan petita com la d'aquesta tribuna, de sobte cauré, i diran: "Ha tingut un petit accident i s'ha fet una fractura de coll de fèmur". No, no serà cap accident: serà simplement que el procés de reabsorció haurà pres massa preponderància sobre el procés de formació òssia. Què és el que pot haver canviat a 70 anys? No ho sabem ben bé encara, però sembla que som a la vetlla d'entendre-ho.

Fa uns vint anys, a Anglaterra vaig començar a investigar la circulació renal, i amb els meus col·laboradors publicàrem, l'any 1947, una monografia sobre aquest tema. Aquests treballs foren fets basant-nos en una tècnica d'injecció vascular que permet la distensió dels vasos i els col·loca en situació força a la vora de la normal. Nosaltres, de jovenets, havíem estat educats en l'escola histològica clàssica basada en la preparació dels teixits consistent a tallar-los, fixar-los, assecar-los, tenyir-los i posar-los finalment entre vidres abans d'observar-los al microscopi. El producte final que hom veu sota el microscopi òptic és més fruit de la nostra capacitat interpretativa que no pas del que existeix en l'ésser viu, la fisiopatologia del qual tractem d'investigar. Això, al cap d'un segle, havia creat una mentalitat en certs patòlegs que avui, afortunadament, va desapareixent i que frenava el progrés. En primer lloc, aquell teixit és sec, i el calibre dels vasos i la distància entre els vasos i el teixit cel·lular no es podien valorar. Havíem observat aquestes limitacions en estudiar la circulació renal, i haguérem d'evolucionar desenvolupant mètodes d'injecció molt fins que facin possible que quan hom munta la preparació histològica cada element ocupi aproximadament el seu lloc, o sigui que la llum dels vasos es mantingui oberta com hi estaria *in vivo*. Aquesta tècnica ens revelà un nou món. Les cèl·lules perivasculars es presentaren com agrupades de nou, i començaren a aparèixer a la nostra ment com formant un sistema orgànic en el qual l'aportació de metabolits i l'eliminació de catabolits podien ésser valorades en relació amb la distància entre les cèl·lules estudiades a la llum del vas proper. Com que el problema de l'origen de l'os



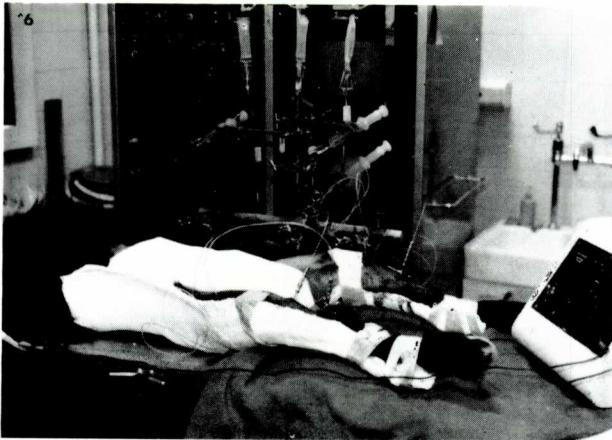
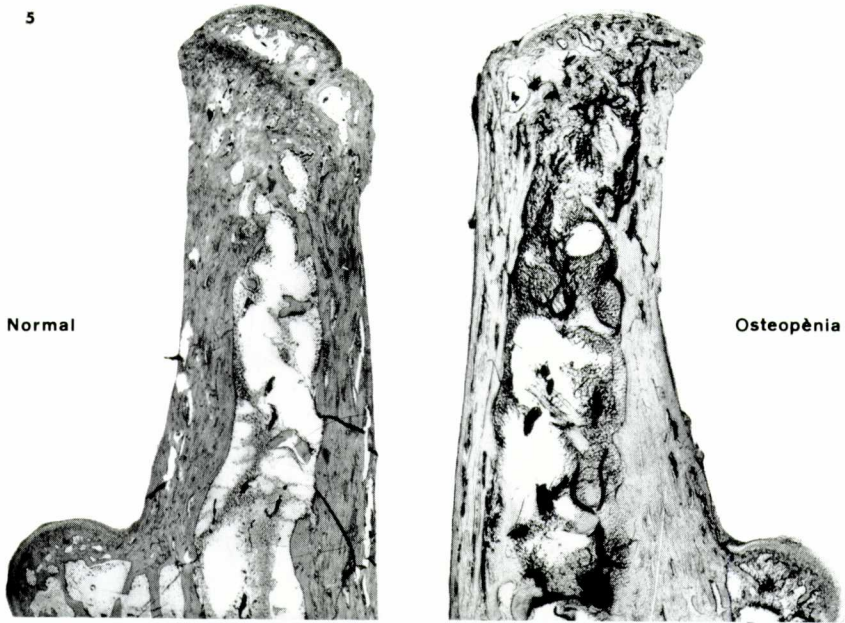
Làm. 1. — Radiografies dels calcanis d'un conill al qual (costat dret) ha estat ressecat un tros de tendó calcani. Osteoporosi dita per "manca d'ús".

Làm. 2. — Fractura de calcani deguda a l'osteoporosi dita per "manca d'ús".



Làm. 3. — Secció mostrant l'osteoporosi per "manca d'ús".
(Calcani dret)

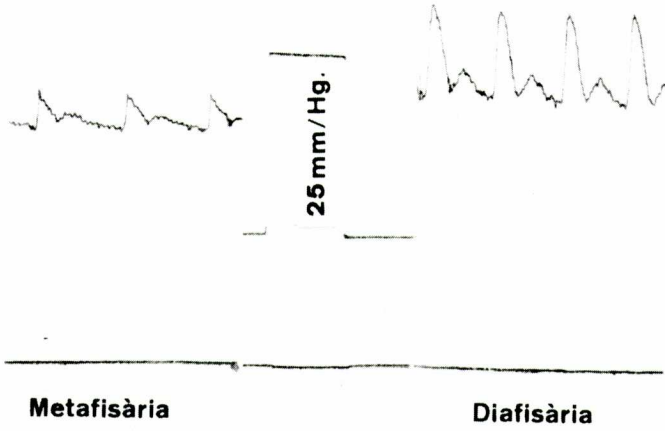
Làm. 4. — Secció després d'injectar els vasos. El calcani dret és l'operat. Gran increment vascular alhora que osteoporosi.



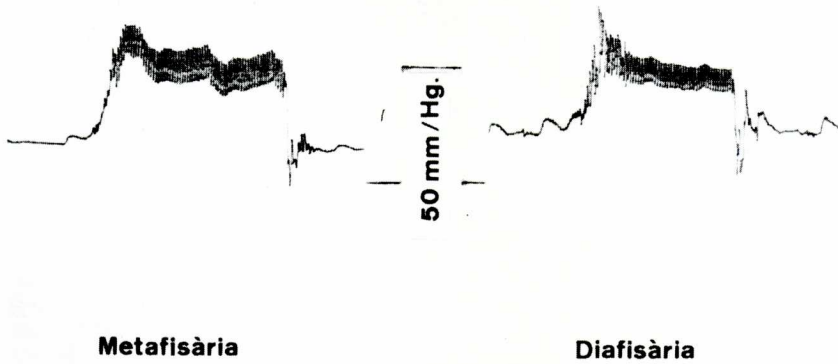
Làm. 5. — Semblant a la làm. 4.

Làm. 6. — Experiment per a mesurar la pressió intraòssia en gos anestesiàt.

7



8



Làm. 7. — Pressions intraòssies normals.

Làm. 8. — Gran augment de la pressió intraòssia en fer-se la contracció muscular.

es troba íntimament relacionat amb el tema de la meua càtedra a Oxford, vaig decidir d'aplicar aquestes tècniques al seu estudi. Ara faré un sumari molt ràpid del que hem trobat basant-nos en la microscopia òptica, electrònica, fluoroscòpia amb llum ultraviolada prèvia injecció de tetraciclina, la microradiografia i la bioquímica.

Experimentant en el conill ressecant-li un tros del tendó calcani d'un costat i deixant l'altre intacte, al cap de quinze dies al costat operat es comença a produir reabsorció molt marcada de les trabècules òssies del calcani. Al cap de quatre setmanes, l'osteopènia és tan manifesta que amb el més petit esforç l'os es fractura.

Comparant la densitat d'ambdós calcanis, l'operat i el control (làm. 1 a 3), veiem que el del costat operat és un os tan feble, que si l'animal podia saltar-hi a sobre, se li trencaria fàcilment, com s'esdevingué en alguns d'aquests animals als quals hom reconstituí espontàniament el tendó calcani per simple fibrosi, i en intentar de moure's activament, al conill se li trencava l'os per aquest lloc. L'osteopènia, la provoca únicament la immobilització o quietud muscular. La imatge vascular del costat immobilitzat demostra una gran profusió i distensió vascular especialment dels sinusoides i de les venes medul·lars, i aquesta imatge sempre acompanya la pèrdua de l'os trabecular i cortical. Al costat operat es veuen moltes trabècules òssies en reabsorció i molts osteoclasts. Abans hom creia que aquests apareixien per atacar l'os. Avui sabem que això no és veritat; no són els responsables de la reabsorció òssia, bé que contribueixen a l'eliminació de l'os. Són la resultant del procés reabsortiu i no la causa d'aquest, però sembla que el continuen. La reabsorció i la dilatació vascular apareixen gairebé ensems (làm. 4 i 5), bé que són els vasos els que posen en marxa el procés reabsortiu.

Calia, doncs, determinar què s'esdevé amb el repòs. Tots sabem que la immobilització per enguixament produeix una osteoporosi. Per tal de veure quin canvi funcional havia ocorregut férem una altra sèrie d'experiments.

Gossos sota anestèsia general foren immobilitzats amb guix en ambdues extremitats posteriors. Canalitzant la vena femoral, determinàrem la pressió venosa i ens servírem de la caròtida per a prendre la pressió arterial. Després plaçàrem dues cànules amb rosca de manera que foradessin hermèticament la cortical de la tibia, una a la meitat de la diàfisi, i l'altra a la seva part proximal. Empràrem un aparell electromagnètic amb amplificador per a mesurar les ones de pressió. Amb una incisió exposàrem el ciàtic del mateix costat

posant al seu voltant un elèctrode portador d'un corrent altern de 4 volts, i l'experiment començà (làm. 6).

La pressió de la diàfisi és una mica més alta a causa segurament de la pulsació de l'artèria nutricia. A la metàfisi la pressió és igual que la pressió venosa (52 mm Hg) (làm. 7).

En estimular el ciàtic es produeix una contractura de tots els músculs de la cama, i la pressió a l'interior de la cavitat medullar puja sobtadament. A la metàfisi puja una mica més (làm. 8).

Recapitem: Quan fem una immobilització perllongada es produeix una reabsorció òssia, ensems amb una dilatació vascular. La contracció muscular provocada estimulants el ciàtic augmenta fortament la pressió intra-òssia, i aquesta pressió cau gairebé a zero per una fracció de segon en cessar la susdita contracció. La troballa important que hem fet indica que la contracció muscular tanca les venes que surten de l'os, però no disminueix l'aportament arterial sanguini, augmentant així la quantitat de sang medullar. En venir la relaxació muscular es buiden aquests vasos dilatats, i la pressió cau prop de zero, fins que la sang oxigenada, que entra per l'artèria nutricia i les altres arterioles importants, els emplena. Aquest vaivé de l'oxigenació és el que comanda la formació i la reabsorció òssies.

Quines cèl·lules són les que entren en activitat formativa o són inhibides per aquest flux i reflux sanguini? Vegem-ho. Les cèl·lules endotelials dels sinusoids, en capa única, estan connectades entre elles per les expansions citoplàsmiques i la reticulina que forma la membrana vascular (làm. 9). Quan aquestes cèl·lules entren en activitat es divideixen, i llurs descendents poden esdevenir osteoblasts, si troben les condicions apropiades, la més important de les quals és la presència d'una paret rígida on es puguin fixar, correntment un teixit calcificat. Si no troben condicions de medi prou adients, continuen dividint-se prenent les característiques de les cèl·lules mesenquimatoses joves o bé fibroblasts. Aquestes cèl·lules, que nosaltres hem qualificat d'intermediàries, quan entren en activitat formen la matriu de fibres de collagen i de polisacàrids al voltant de la cèl·lula en activitat. Són llavors els osteoblasts. Aquesta matriu és susceptible de fixar els cristalls de calci i fosfats que es formen dels minerals de la sang circulant, els fosfats de l'eritròcit i el calci, les vitamines A, D i C, i les hormones necessàries, del sèrum. En voltar-se de cristalls esdevé osteòcit (làm. 10). No és difícil de comprendre per què, malgrat estar emparedades, aquestes cèl·lules no es moren. És que s'han format els canaliculs que les comuniquen amb els fluids dels espais medullars. Però,

¿per quin motiu, quan els cristallets d'apatita es precipiten a llur voltant, la paret no s'ha fet compacta o total? Això és degut al fet que l'osteoblast, en formar el seu diguem-ne niu, manté uns braços d'unió amb els seus predecessors dels espais medullars, i aquests braços són precisament els que serveixen de motlles dels canaliculs.

LA REABSORCIÓ ÒSSIA

La teoria clàssica diu que l'osteoclast és una cèl·lula multinuclear agressora que apareix per menjar-se l'os. Estem convençuts que això és infundat. L'osteoclast no és res més que un element format per diverses cèl·lules del sincici ossi conglomerades, entre elles osteòcits ajuntats quan el mineral que els protegeix se'n va. Per tant, quan els cristalls es fluïdifiquen, totes aquestes cèl·lules queden encara lligades per llurs expansions però sense res que les aguanti, com s'esdevé amb la roba estesa quan es desprèn el clau de l'extrem on és fixada la corda; aleshores les cèl·lules s'amalgamen i formen l'osteoclast. D'això, en tenim proves que creiem irrefutables. Els estudis fets marcant amb triti o timidina i autoradiografiant les cèl·lules en predivisió mitòtica mostren que els osteoclasts no tenen mai més d'un nucli marcat; tots els altres nuclis no tenen timidina; la qual cosa prova que no els forma la divisió, sinó l'agrupament dels nuclis cel·lulars. Intentaré de demostrar que això no és cap teoria, com fou objectat quan Recklinghausen ho sospità fa tres quarts de segle.

En el microscopi òptic (làm. 11) un vas injectat amb blau de Berlín al 2% que passa per tots els capil·lars, mostra que entre l'endoteli i l'osteoblast poden mancar les cèl·lules intermediàries: això és l'activitat formativa màxima.

En d'altres bandes es veu os trabecular en desintegració amb cèl·lules que són l'avantguarda de l'osteoclast i que encara estan connectades amb els osteòcits (làm. 12).

Per tal d'estudiar aquest punt més científicament, és a dir, de faisó que els resultats siguin sempre semblants i reproduïbles, ens veiérem obligats a dirigir-nos a un terreny la cronologia formativa del qual coneixem perfectament. Aquest és el cartílag epifisari. La làmina 13 mostra la seqüència de generació cel·lular formativa i reabsortiva de l'os. Sabem que els vasos metafisaris aniran progressant alhora que les cèl·lules germinals es multiplicaran i l'epífisi anirà separant-se de la metàfisi d'una manera ordenada. Doncs bé: en animals

de laboratori veurem, al microscopi electrònic, com aquesta afirmació correspon fidelment a la realitat sense que calgui imaginació de cap mena.

Una cosa insospitada fou de trobar que l'allargament del vas es fa precisament per hemorràgia i no solament pel progrés de la paret del mateix vas. La presència de la sang extravasada és el que provoca la descalcificació que precedeix la ruptura dels *septums* cellulars (làm. 14 a 17).

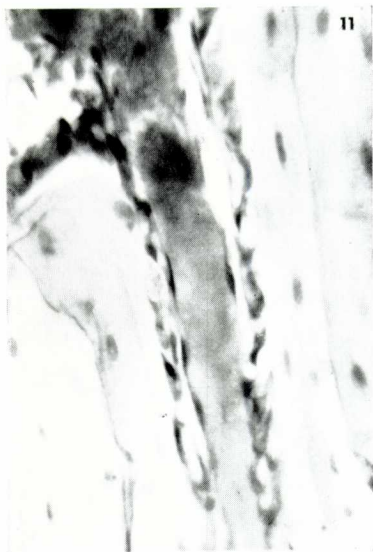
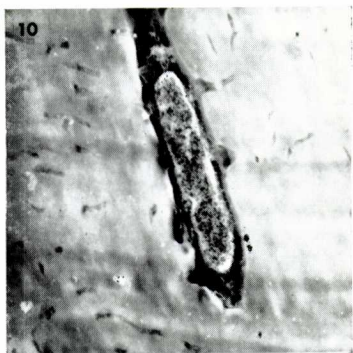
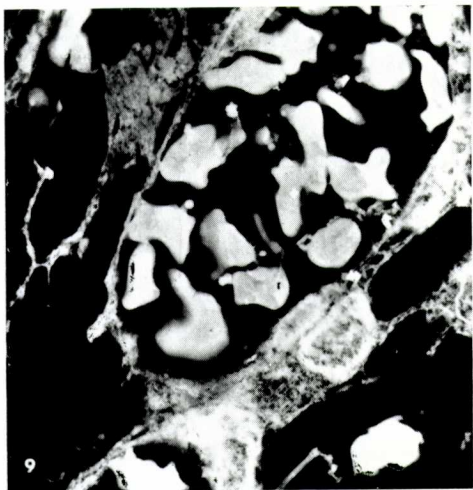
Tenim la convicció que el teixit connectiu no és altra cosa que una hipertròfia reproductiva de la paret vascular, com podem veure quan examinem seccions a nivells més profunds de la metafisi (làm. 18). Per fluoroscòpia després d'injecció de tetraciclina, hom veu el dipòsit de calç formant una anella al voltant del vas nutrici dels osteons (làm. 19). El marcatge amb triti assenyala les cèl·lules que entren en activitat a la paret vascular (làm. 20). Per tant, l'existència d'un teixit connectiu independent dels vasos, que ja abans de Maximov hom deia que era la responsable de la formació de l'os, es pot considerar desmentida.

L'interès és, doncs, a saber què és el que fa desaparèixer els cristalls i que motiva la formació dels osteoclasts. Un cop formats aquests, és ben probable que posseeixin una capacitat osteolítica que també té l'osteòcit independent quan pateix i que es comprova per l'augment de les llacunes on viu.

D'una manera precipitada us he abocat damunt un xàfec de dades el resum de les quals és aquest:

L'activitat circulatòria interna és la que fa que l'os es mantingui en equilibri de proporció entre la seva part orgànica, que si fos sola no ens permetria de viure fora de l'aigua, i la part mineral, que ens permet normalment de romandre drets sense perill de col·lapse o fractura. En aquest equilibri perfecte entre la matèria orgànica viva i el sistema rígid intern, aquest fa com de bastida que aguanta i manté cada cèl·lula òssia al seu lloc. Aquestes cèl·lules tenen una vida condicionada — que pot ésser llarga — que els permet d'ésser activament formadores o bé prendre part activament en el procés de reabsorció òssia dependent de la condició circulatòria local.

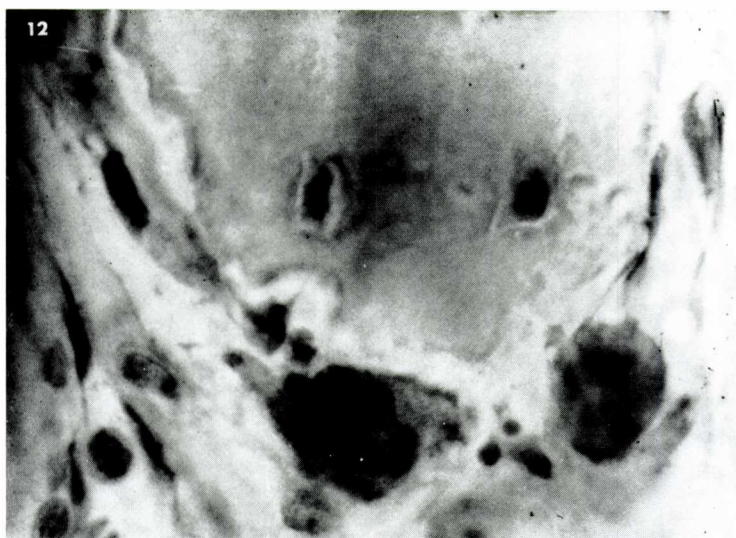
És acceptable que l'osteoclast posseeixi una activitat agressiva, però, encara avui, ningú no sap d'on ve ni on va a parar. La nostra resposta és: ni ve d'enlloc ni va enlloc. Les cèl·lules que el formen són sempre presents. En certes condicions circulatòries aquestes cèl·lules són formadores, i en d'altres condicions de circulació esdevenen agressores. Això, que pot ésser provocat experimentalment, és degut a modificacions locals de pH i de la



Làm. 9. — Microscopi electrònic. Vas amb eritròcits mostrant l'activitat reproductiva de les cèl·lules endotelials ($\times 1,500$).

Làm. 10. — Osteòcit al microscopi electrònic ($\times 1,700$).

Làm. 11. — Vas injectat mostrant l'íntim contacte entre l'endoteli i els osteoblasts ($\times 450$).



ZONA GERMINAL

ZONA PROLIFERATIVA

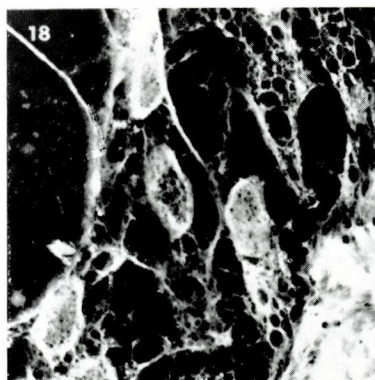
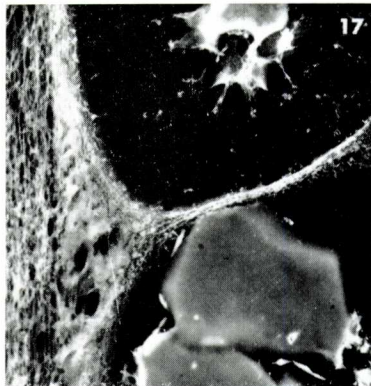
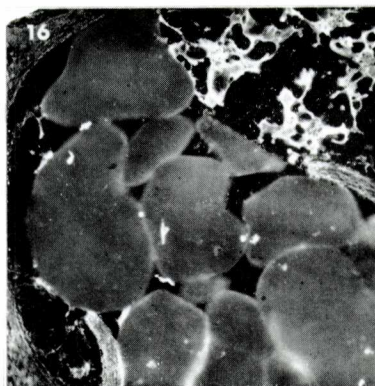
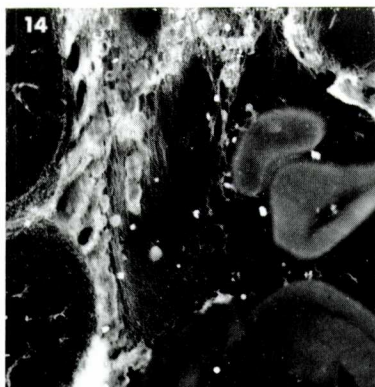
ZONA D'ENGRANDIMENT

ZONA HIPERTRÒFICA

ZONA DE CALCIFICACIÓ

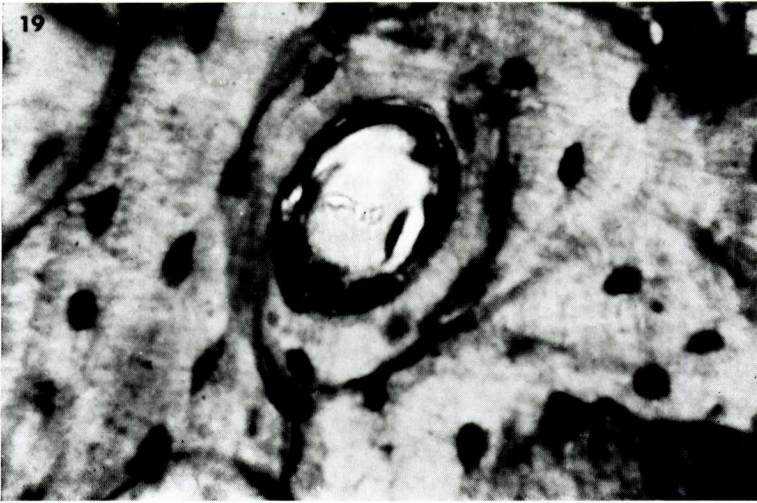
Làm. 12. — Osteoblast encara connectat amb un osteòcit ($\times 700$).

Làm. 13. — Cartílag de creixement ($\times 40$).



Làms. 14, 15, 16 i 17. — Fases successives de la invasió sanguínia de la càpsula ocupada per la darrera cèl·lula gegant ($\times 1.800$).

Làm. 18. — Xarxa cel·lular descendent de l'endoteli ($\times 1.200$).



Làm. 19. — Canal de Havers, amb el vas central i l'endoteli en activitat genètica ($\times 500$).

Làm. 20. — Cèl·lules endotelials marcades per triti indicant llur activitat genètica ($\times 600$).

relativa concentració d'oxigen i de carbònic, i segurament, encara, a d'altres factors locals.

He volgut exposar, avui, aquest concepte, que fins i tot comencem d'aplicar a la terapèutica i que permet d'explicar-nos per què en l'evolució de les espècies els animals primitius pogueren sortir de l'aigua, i com fou que els animals marins, com la medusa, comencessin a formar una cutícula protectora, primer, externa. El paleontòleg Tarlo diu que ara podem començar a explicar-nos per què fa 500 milions d'anys aparegué l'os per primera vegada, coincidint exactament amb l'aparició de la primera circulació en el món animal.

BIBLIOGRAFIA

- RECKLINGHAUSEN, F. F. VON (1891), *Die fibrose oder deformierende Ostitis der Osteomalacie*. Festschrift f. R. Virchow, Berlin.
- TARLO, L. B. H. (1963), *Aspidin: The Precursor of Bone*. *Nature*, 199, 46.
- TRUETA, J. (1958), *La Vascularisation des Os et l'Ostéogénèse*. «Revue de Chirurgie Orthopédique», 44, 3.
- and MORGAN, J. D. (1960), *The Vascular Contribution to Osteogenesis*. 1) *Studies by the Injection Method*. «Journal of Bone and Joint Surgery», 42 B, 97.
- and LITTLE, K. (1960), *The Vascular Contribution to Osteogenesis*. 2) *Studies with the Electron Microscope*. «Journal of Bone and Joint Surgery», 42 B, 367.
- and AMATO, V. P. (1960), *The Vascular Contribution to Osteogenesis*. 3) *Changes in the Growth Cartilage Caused by Experimentally Induced Ischaemia*. «Journal of Bone and Joint Surgery», 42 B, 571.
- and TRIAS, A. (1961), *The Vascular Contribution to Osteogenesis*. 4) *The effect of Pressure upon the Epiphyseal Cartilage of the Rabbits*. «Journal of Bone and Joint Surgery», 43 B, 800.
- (1961), *The Housing Problem of the Osteoblast*. «Journal of Trauma», 1, 5.
- (1961), *Etudes sur l'ostéogénèse réparatrice avec un nouveau concept sur l'origine de l'os*. «Lille Medical», 6, 1.031.
- (1962), *The Vascular Role in Calcification and Osteogenesis*. Oxford, Blackwell Scientific Publications: «Radioisotopes and Bone», p. 371.
- (1962), *The Vascular Role of Reparative Osteogenesis*. S.I.C.O.T., 8^e Congrès, New York 1960, p. 662.
- (1962), *A theory of Bone Formation*. «Acta Orthopaedica Scandinavica», 32, 190.
- (1963), *The Role of the Vessels in Osogenesis*. «Journal of Bone and Joint Surgery», 45 B, 402.