DESARROLLO EMBRIONARIO DEL ESQUELETO

GENERALIDADES DEL DESARROLLO DEL SISTEMA ESQUELÉTICO

El tejido esquelético está presente en casi todas las regiones del cuerpo y entre cada hueso formado existen notables diferencias en cuanto a su morfología y su arquitectura. Pero desde el punto de vista embriológico hay características comunes.

El sistema esquelético de forma general se desarrolla a partir del mesodermo paraxil, la lámina somática del mesodermo lateral y las crestas neurales. Es bueno señalar que el mesodermo paraxil forma bloques y tejidos dispuestos en series a cada lado del tubo neural, denominados somitómeras en la región cefálica y somitas desde la región occipital hacia el extremo caudal. Los somitas se diferencian en una porción ventromedial, el esclerotoma y una parte dorsolateral el dermatomiotoma donde se observan los diferentes estadios en el desarrollo del somita.

Al finalizar la cuarta semana las células del esclerotoma se tornan polimorfas y constituyen un tejido laxo, el mesénquima o tejido conectivo embrionario. Las células mesenquimatosas tienen la capacidad de diferenciarse en fibroblastos, condroblastos y osteoblastos. La capacidad de formar hueso que tiene el mesénquima no está limitada a las células del esclerotoma; también tienen lugar en la hoja somática del mesodermo de la pared corporal; que aporta células mesodérmicas para formar la cintura escapular y pelviana y los huesos largos de los miembros. También se ha demostrado que las células de la cresta neural migran hacia los arcos branquiales y se diferencian en mesénquima y participan en la formación de los huesos de la cara y del cráneo.

Especificando, el tejido esquelético se origina de células de morfología mesenquimatosas, pero el origen del mesénquima varía en dependencia de la región del cuerpo de que se trate. De esta forma tenemos que, en la región del tronco se origina el esqueleto axil segmentario (columna vertebral, costillas y esternón) con la diferenciación del mesénquima de la porción esclerotómica de los somitas; el esqueleto de los miembros se derivan del mesénquima del mesodermo de la lámina lateral (hoja somato pleural). En el caso de esqueleto cefálico es un poco más complejo, los huesos del neurocráneo, tanto los de la bóveda como los de la base son de origen mesodérmico con participación del mesénquima derivado de las crestas neurales; y en el caso del viscerocráneo formado por los huesos de la cara se origina del mesodermo de los dos primeros arcos branquiales también con participación del mesénquima derivado de las crestas neurales.

Un elemento común en las células mesenquimatosas precursoras de los elementos esqueléticos es su migración o su desplazamiento relativo desde su lugar de origen hasta el área donde se formará el hueso. El desplazamiento puede ser relativamente menor como en la acumulación de células del esclerotoma del somita que se dispone alrededor de la notocorda para formar el cuerpo vertebral (centro), o puede implicar migraciones extensas de células de la cresta neural craneal hasta sus destinos para formar los huesos membranosos de la cara.

Para diferenciarse en elementos esqueléticos determinados las células mesenquimatosas precursoras a menudo tienen que interactuar con elementos de su ambiente inmediato, por lo general, el epitelio con su lámina basal asociada o componentes de la matriz extracelular vecina. Por ejemplo en la especificación del esqueleto del miembro está implicada una interacción continua entre la cresta apical ectodérmica y el mesodermo suprayacente de la yema del miembro. Una interacción inductiva entre el esclerotoma y la notocorda o el tubo neural inicia la histogénesis de la columna vertebral. En la cabeza las células preesqueléticas de la cresta neural pueden recibir información de niveles que van desde el tubo neural mismo, de lugares situados a lo largo de su trayecto migratorio y hasta de la región de su destino final. Las interacciones inductivas entre regiones del cerebro y el mesénquima suprayacente inducen la formación de los huesos membranosos de la bóveda craneal.

Cualquiera que sea la fuente y el tipo de información ambiental que usan las células precursoras mesenquimatosas, una vez que llegan a su destino casi siempre experimentan una condensación local antes que se producen los primeros signos de su diferenciación. Es característico que la fase de condensación en la formación del hueso se acompaña de un aumento de la regulación de N-CAM, una de las moléculas que median la adhesión de las células formadoras de hueso y favorece el establecimiento de la condensación previa al hueso.

Las proteínas morfogenéticas óseas (BMP) en especial BMP 2, BMP 4 Y BMP 7, están implicadas en la formación del hueso embrionario. Las BMP actúan en varias etapas de la formación del hueso, pero algunos datos sugieren que su función inicial es estimular la expresión del Cbfa 1 (Factor 1 de fijación del núcleo) que es un factor de transcripción que controla la diferenciación de células mesenquimatosas en osteoblastos. La morfogénesis individual de los elementos esqueléticos suele estar bajo grupos complejos de control que van desde patrones de expresión de genes HOX en la etapa de somita hasta interacciones inductivas entre los epitelios y las células mesenquimatosas precursoras y hasta influencias mecánicas que pueden actuar en cualquier momento desde las primeras etapas de la morfogénesis hasta las más avanzadas de la vida postnatal.

**Histogénesis del hueso.** Comienza con condensación de células mesenquimáticas lo que está asociado con la expresión de una variedad de proteína morfogenética ósea (BMP5) (familia de los factores de crecimiento transformador B) en el mesénquima. La diferenciación del hueso ocurre por producción de abundante matriz extracelular, de fibras colágenas especializadas y sustancia fundamental amorfa, la cual tiene una fuerte tendencia a calcificarse. Las condensaciones mesenquimatosas que inicialmente forman al hueso constituyen moldes o modelos óseos. Algunos huesos se desarrollan e el mesénquima mediante osificación membranosa, y en otros casos, los modelos óseos mesenquimatosos se transforman en modelos cartilaginosos que se calcifican por osificación endocondral.

*Osificación Membranosa.* El hueso se forma directamente del mesénquima sin intervención del cartílago. El mesénquima se condensa y se vuelve altamente vascularizado; algunas células se diferencian en osteoblastos (células formadoras de hueso) que comienzan a secretar un eje de colágeno I junto a otras moléculas de mucopolisacáridos de la matriz. Los osteoblastos se alinean y continúan secretando matriz hasta que se rodean de ella, a continuación se deposita fosfato de calcio a medida que se convierte en hueso. Los osteoblastos están incluidos en la matriz y se transforman en osteocitos, se forman espículas óseas que se agrupan en láminas formando capas que se disponen alrededor de los vasos sanguíneos (sistemas Haversianos). Algunos osteoblastos permanecen en la periferia del hueso y continúan depositando capas entre las cuales se encuentran los osteoclastos que reabsorben hueso (participan en la remoción del hueso). En los intersticios del hueso el mesénquima se diferencia en médula ósea.

En la vida fetal y postnatal la remodelación ósea continúa por la acción simultánea de osteoblastos. La osificación se inicia al final el período embrionario y por tanto impone demandas a la provisión materna de calcio fósforo. Un ejemplo lo tenemos en algunos huesos planos de la bóveda del cráneo.

*Osificación Endocondral.* Este tipo de formación ósea se lleva a cabo en modelos cartilaginosos preexistentes. Por ejemplo, en un hueso largo el centro de osificación primaria aparece en la diáfisis (porción intermedia de un hueso largo), en este sitio, las células cartilaginosas aumentan sus dimensiones, se hipertrofian, la matriz se calcifica y las células mueren. Simultáneamente se deposita una capa ósea por debajo del pericondrio que rodea a la diáfisis; de éste modo, el pericondrio se transforma en periostio. La invasión de tejido conectivo vascularizado a partir del periostio dispersa al cartílago. Algunas de éstas células invasoras se diferencian e células hematopoyéticas de la médula ósea y otras se transforman en osteoblastos que depositan matriz ósea en las espículas de cartílago calcificado. Este proceso continúa hacia las epífisis. Las espículas óseas son remodeladas por la acción de los osteoclastos y osteoblastos.

El alargamiento de los huesos se efectúa en la unión diafisoepifisiaria, en esta región las células cartilaginosas proliferan mediante mitosis.

La osificación se difunde en todas direcciones y solo el cartílago articular y una placa transversa de cartílago, el disco de cartílago epifisiario, permanece en forma cartilaginosa. Al terminar el crecimiento, esta placa es reemplazada por hueso esponjoso; se unen las epífisis y diáfisis y se detiene el alargamiento o crecimiento del hueso.

El desarrollo de los huesos con forma irregular es semejante al de las epífisis de huesos largos. La osificación se inicia en el centro y se difunde en tosas direcciones.

**Histogénesis del cartílago.** El cartílago se diferencia a partir del mesénquima y aparece inicialmente en embriones de cinco semanas. En los sitios de desarrollo del cartílago, el mesénquima se condensa, aparecen centros de condrificación y las células proliferan y se redondean formando los condroblastos que segregan fibras colágenas, elásticas o ambas, son depositadas en la sustancia intercelular o matriz.

Según el tipo de matriz en formación se distinguen tres tipos de cartílago:

* Cartílago hialino que es el que está distribuido más ampliamente (Ej. En las articulaciones sinoviales)
* Fibrocartílago (en los discos intervertebrales)
* Cartílago elástico (en la oreja)

DESARROLLO DEL ESQUELETO AXIL

**Esqueleto cefálico.** El cráneo se forma en el mesodermo situado en los alrededores de las vesículas encefálicas. Tanto el neurocráneo como el viscerocráneo, tienen huesos que se forman por los dos tipos de osificación ya abordadas anteriormente.

*Neurocráneo.* Como vimos se divide para su estudio en dos partes: los huesos que forman a la bóveda craneana o calvaria y los huesos que forman la base del cráneo.

* Bóveda del cráneo o calvaria: Los huesos y las porciones de los huesos que la constituyen se originan por osificación membranosa a partir del mesodermo que envuelve a las vesículas encefálicas, parte del cual corresponde a la prominencia frontonasal, y también del mesénquima derivado de las células de las crestas neurales, de estos tejidos se forman los huesos frontales, parietales, la porción escamosa del occipital se originan de los esclerotomas occipitales y las porciones escamosas de los temporales derivan del proceso maxilar de los primeros arcos branquiales. Por lo tanto el origen de la bóveda craneana esta dado por el mesodermo paraxil y las células de la cresta neural.
* Base del cráneo: Los huesos que lo forman se originan del mesodermo que se encuentra entre las vesículas encefálicas y la faringe que proviene del mesodermo branquial que en esa zona no se divide y no forma a los arcos branquiales sino que forma una pared mesodérmica delgada, de los esclerotomas occipitales y del extremo cefálico de la notocorda, estos tres tejidos, de manera combinada, generan modelos de cartílagos que originan a los huesos por osificación endocondral.

Es importante aclarar el papel que juega la notocorda en la formación de parte de los huesos de esta zona del neurocráneo. Uno de los modelos cartilaginosos que se originan en la base son los cartílagos paracordales que se forman a ambos lados del extremo cefálico de la notocorda. Los cartílagos occipitales que se forman de los esclerotomas occipitales segundo, tercero y cuarto se unen con los cartílagos paracordales y con el extremo cefálico de la notocorda, esto origina la llamada lámina basal que es la estructura precursora de la mayor parte del hueso occipital, esta crece hacia atrás, rodea al tubo neural y forma el agujero magno que es orificio del occipital por donde pasa la médula espinal y se continúa en el encéfalo.

Los cartílagos hipofisiarios son los antecesores del cuerpo del hueso esfenoides. Se asocian con las alas temporales y con las cápsulas orbitales, las que se convierten en las alas mayores y menores del esfenoides, respectivamente. Las trabéculas craneales o cartílagos precordales que derivan del mesénquima de las crestas neurales y se localizan por delante de los cartílagos hipofisiarios, se asocian con las cápsulas nasales y forman al etmoides. La cápsula periótica u auditivas que se localizan por fuera de los cartílagos paracordales originan las porciones petrosas y mastoides de los temporales.

Todos los huesos del neurocráneo son el producto de una influencia inductiva de una estructura epitelial sobre el mesénquima vecino. Estas interacciones suelen estar mediadas por factores de crecimiento y matriz extracelular. Los estudios inmunocitoquímicos han demostrado la aparición transitoria de colágeno de tipo II (el principal tipo de colágeno del cartílago) en los lugares y en los momentos durante los cuales se presentan intracciones que conducen a la formación del condrocráneo. Además del colágeno de tipo II, se acumulan un proteoglicano específico del cartílago, en las áreas de inducción de los elementos condrocraneales. Hay pruebas de que elementos epiteliales de la cabeza no sólo inducen el esqueleto, sino que también controlan su morfogénesis. Esto contrasta con el control morfogenético del esqueleto apendicular que está determinado por el mesodermo y no por el ectodermo de la yema del miembro.

Es importante señalar aquí un aspecto con relación al cráneo del recién nacido, en el momento del nacimiento, los huesos planos del cráneo, están separados entre sí por betas angostas de tejido conectivo, las suturas que también tienen dos orígenes. Las células de la cresta neural (sutura sagital) y el mesodermo paraxil (sutura coronal). En los sitios donde se encuentran más de dos huesos las suturas con anchas y se denominan fontanelas. Las más notables de todas es la fontanela anterior o frontal, que se encuentra donde se unen los dos huesos parietales y los dos huesos frontales. Las suturas y las fontanelas permiten que los huesos del cráneo se superpongan entre sí durante el parto (proceso denominado modelado). Poco después del nacimiento los huesos membranosos vuelven a su posición original y confieren al cráneo su apariencia voluminosa y redondeada. Diversas suturas y fontanelas mantienen su carácter membranoso bastante tiempo después del nacimiento. El crecimiento de los huesos de la bóveda craneana continúa después del nacimiento y se debe sobre todo al desarrollo craneano, algunas suturas permanecen abiertas hasta la edad adulta. En los primeros años de vida la palpación de la fontanela anterior proporciona datos valiosos acerca de la normalidad del proceso de osificación del cráneo y de la presión intracraneal.

*Viscerocráneo.* Los huesos de ésta región derivan del mesodermo de los arcos branquiales y de la prominencia frontonasal y participan además, igual que en el neurocráneo, el mesénquima derivado de las crestas neurales y la osificación membranosa aunque hay algunos elementos cartilaginosos.

Es bueno recordar que la característica más típica del desarrollo de la cabeza y el cuello es la formación de los arcos branquiales o faríngeos, los cuales aparecen en la cuarta y quinta semana del desarrollo y contribuyen en gran media al aspecto externo característico del embrión. Estos arcos están constituidos por un núcleo central mesenquimatoso separados externamente por profundos surcos ectodérmicos que son las hendiduras branquiales o faríngeas e internamente por evaginaciones de tejido endodérmico que son las bolsas faríngeas a lo largo de las paredes laterales del intestino faríngeo, la porción más craneal del intestino anterior. El tejido mesenquimatoso central del arco deriva del mesodermo paraxil y de la lámina lateral y recibe un aporte significativo de las células de la cresta neural que emigran hacia ellos para constituir los elementos esqueléticos de la cara, mientras que el mesodermo original de los arcos forma los músculos de la cara y el cuello. Por lo tanto cada arco presenta un componente muscular, uno nervioso y otro arterial.

La diferenciación de estructuras derivadas los arcos, bolsas, hendiduras y prominencias depende de interacciones epitelio mesénquima. En algunos casos, las señales para esas interacciones son similares a las involucradas en el desarrollo de los miembros, como factores de crecimiento fibroblástico (FGF) para la evaginación y sonic hedgehog (SHH y WNT) para el establecimiento de patrones.

Es bueno señalar que los arcos faríngeos no sólo contribuyen a la formación del cuello, sino que desempeñan un importante papel en la formación de la cara como veremos más adelante.

El cartílago del primer arco branquial origina dos ramas, el proceso maxilar y el mandibular. De una pequeña porción del extremo dorsal del proceso maxilar se origina el yunque, del mandibular que forma al llamado cartílago de Meckel en el extremo dorsal de éste forma a otro huesecillo del oído, el martillo.

El cartílago del segundo arco branquial llamado cartílago de Reichert origina en su extremo dorsal al proceso estiloideo y a otro huesecillo del oído, el estribo. Su extremo ventral forma el cuerno menos y la parte cefálica del cuerpo del hueso hioides, la parte central del cartílago se convierte en ligamento estilohioideo que conecta el cuerno menor del hioides con el proceso estiloideo.

El cartílago del tercer arco branquial se osifica en su extremo ventral y forma el cuerno mayor y la parte caudal del cuerpo del hueso hioides.

Todos estos huesos de los tres primeros arcos branquiales se originan por osificación endocondral.

Las partes ventrales de los cartílagos de los cuartos, quintos y sextos arcos branquiales originan a los cartílagos de la laringe, tiroides y cricoides. Específicamente los huesos del viscerocráneo que forman la cara se originan por osificación membranosa el mesodermo de la prominencia frontonasal y por el tejido conectivo que reemplaza al cartílago (en las zonas en que éste desaparece) e los procesos maxilar y mandibular. La prominencia frontonasal origina en ésta zona a los huesos propios de la nariz, al vómer a los huesos lacrimales y al componente maxilar del segmento intermaxilar. El proceso maxilar forma a los huesos palatinos, cigomático y maxilar, con excepción del componente maxilar del segmento intermaxilar. Y el proceso mandibular forma a la mandíbula.

Junto al desarrollo de los huesos de la región cefálica se desarrolla en el extremo cefálico la cara ósea que se origina del proceso frontonasal y fundamentalmente del primer arco faríngeo, aunque se plantea la participación del segundo arco aunque en menor porción, el primer arco se divide en dos procesos que ya mencionamos anteriormente, el proceso maxilar y el proceso mandibular. Todas estas estructuras van a dar origen a la cara.

Alrededor de la cuarta semana el centro de las estructuras faciales es el estomodeo, cefálicamente se encuentra el proceso frontonasal y caudalmente el proceso mandibular y a ambos lados se encuentran los procesos maxilares que en un inicio son tan incipientes que casi no se observa, y a mediados de la cuarta semana se observan perfectamente y en el fondo se observa la membrana bucofaríngea que en estos momentos esta en fase de desaparecer. El desarrollo de la cara se ve complementado en etapa ulterior con la formación de los procesos nasales.

En la quinta semana en el proceso frontonasal han aparecido dos nuevos proceso alrededor de las placodas olfatorias que ya aparecieron en la cuarta semana, pero en esta semana se observan un poco mejor aunque ya no son placodas porque se han profundizado y han formado unas fositas olfatorias primitivas, y se encuentran alrededor de esta pequeñas fositas que corresponden con los proceso nasales, los que se encuentran en la zona media y reciben el nombre de procesos nasales medios y los que se encuentran a los lados se llaman proceso nasales laterales.

En el curso de las dos semanas siguientes los procesos maxilares continúan aumentando de volumen y simultáneamente crecen en dirección media y acompañan a los procesos nasales mediales hacia la línea medial y el maxilar queda cubierto y ambos procesos se fusionan. En consecuencia el labio superior se forma por la fusión de los dos procesos nasales mediales y los dos maxilares los procesos nasales laterales no participan en la formación del labio superior. El labio inferior y la mandíbula se forman a partir de los procesas mandibulares que se fusionan en la línea media.

Al inicio los procesos maxilares y nasales están separados por un surco profundo el surco nasolagrimal. El ectodermo del suelo de este surco forma un cordón epitelial macizo el cual se desprende del ectodermo subyacente. Cuando se canaliza el cordón forma el conducto nasolagrimal su extremo superior se ensancha y forma el saco lagrimal. Después del desprendimiento del cordón los procesos maxilares y nasal lateral se unen y el conducto nasolagrimal se extiende desde el ángulo medial del ojo hasta el meato inferior de la cavidad nasal. Los procesos maxilares se ensanchan y forman los carrillos y maxilares.

La nariz se forma a partir de 5 prominencias faciales. La prominencia frontonasal origina al puente de la nariz, los procesos nasales mediales fusionados forman la cresta y la punta y los procesos nasales laterales forman los lados (alas) de la nariz.

Por lo tanto podemos resumir las estructuras que contribuyen a la formación de la cara

Prominencia o proceso Estructuras que forman

Frontonasal Frente, puente de la nariz, procesos

nasales mediales y laterales

Maxilar Carrillos, porción lateral del labio sup.

Nasal medial Surco subnasal del labio superior

(filtro, cresta y punta de la nariz)

Nasal lateral Alas de la nariz

Mandibular Labio inferior

Un detalle importante que tenemos que estudiar en el desarrollo de la cara es el desarrollo del segmento intermaxilar este se origina de los procesos nasales mediales y tiene tres componentes, el componente labial que formará la porción media del labio superior, el componente maxilar que formará la porción donde se encuentra los 4 incisivos, el componente palatino que tiene forma triangular y formará el paladar primario.

Al mismo tiempo que se está formando el segmento intermaxilar se está separando la cavidad bucal de las cavidades nasales, ya que el paladar definitivo no sólo constituye el techo de la cavidad bucal, sino que también separa la cavidad bucal de las fosas nasales y se desarrolla por el concurso de dos estructuras de destino origen: el paladar primario y el paladar secundario.

El paladar primario es una pequeña lámina de forma triangular que da origen a la parte anteromedial del paladar definitivo. Al principio integra el segmento intermaxilar, estructura embrionaria que se genera cuando se unen entre sí los procesos nasomedianos.

Los esbozos del paladar secundario aparecen más tarde y se llaman crestas palatinas que son un par de láminas horizontales que nacen de la cara interna de los procesos maxilares y crecen hacia la línea media por detrás del paladar primario. Los bordes libres de los procesos palatinos se unen con el borde posterior del paladar primario y luego se fusionan entre sí de adelante hacia atrás para formar el paladar secundario. Donde se une el vértice del paladar primario con los dos procesos palatinos persiste una pequeña depresión llamada agujero incisivo.

El paladar definitivo posee una parte dura y una parte blanda. El paladar duro se forma por osificación del paladar primario y de la parte anterior del paladar secundario mientras que el paladar blando deriva de la parte posterior del paladar secundario que no se osifica.

Muchas de las estructuras faciales derivan de células de la cresta neural que emigran hacia los arcos faríngeos desde los bordes de los pliegues neurales craneales. En el cerebro posterior (rombencéfalo) las células de la cresta se organizan en regiones segmentadas denominadas rombómeras. En el cerebro posterior se encuentran 8 de estos segmentos (R1-R8). Las células de las cestas que se organizan en segmentos específicos van a poblar arcos específicos.

El patrón de los arcos faríngeos (con excepción del primer arco) es regulado por los genes HOX llevados por las células de la cresta neural que emigran hacia estas regiones.

No se conoce cómo se traduce el código para controlar la diferenciación de los arcos faríngeos, pero deben de estar involucrados un sin número de genes corrientes arriba y abajo. Sonic hedgehog puede ser puede ser uno de los reguladores corriente arriba dado que se expresa en los arcos y se ha demostrado que regula la expresión de los genes HOX. Los retinoides (ácido retinoico) pueden también regular la expresión de los genes HOX de una manera dependiente de su concentración y los genes del extremo 3´ responden más que los que están en el extremo 5´, la regulación se produce por medio de elementos de respuesta al ácido retinoico (RARE), los cuales son sitios de unión para el ácido retinoico en las regiones promotoras de los genes HOX.

Las deficiencias y los excesos de los retinoicos interfieren en la migración y la identidad axial de las células de la cresta del cerebro posterior lo cual acarrea graves defectos cráneofaciales.

**Esqueleto de cuello y tronco.** La columna vertebral es el eje óseo que sustituye al eje primitivo representado por la notocorda además de proteger a la medula espinal. Su desarrollo tiene una interdependencia con el de la notocorda y la médula espinal ya que actúan como inductores.

La columna vertebral en formación se divide en varias regiones:

* Región occipital que se incorpora a la estructura ósea de la base del cráneo
* Región cervical que incluye el atlas y el axis, vértebras muy especializadas que unen la columna vertebral con el cráneo.
* Región torácica en la cual se originan las costillas verdaderas
* Región lumbar
* Región sacra en la cual las vértebras se fusionan en un solo hueso sacro.
* Región más caudal que representa la cola en la mayoría de los mamíferos y el rudimentario cóccix en los seres humanos.

La formación del esqueleto del tronco es más compleja que la simple subdivisión del mesodermo paraxil en somitas y el desplazamiento en dirección medial de las células del esclerotoma para formar los primordios vertebrales. Durante la 3ra semana del desarrollo aparece el mesodermo paraxil, el cual se separa en segmentos o somitómeras, primero en la región cefálica del embrión y continuando en sentido cefalocaudal. Las somitómeras son células mesodérmicas dispuestas en remolinos concéntricos, los primeros 7 pares se mantienen como somitómeras y a partir de la región occipital en dirección caudal estas somitómeras se organizan en somitas. Los somitas son masas de tejido paraxil en forma de ladrillos y aparecen sólo cuando se han formado unos 20 somitómeras (aproximadamente de 42 a 44 pares) que se forman en progresión craneocaudal terminando cerda del día 30 del desarrollo, flaqueando la notocorda desde la región occipital hasta la región más caudal, desapareciendo los más caudales, quedando aproximadamente 37 pares de somitas.

Diferenciación del somita:

* Inductores: notocorda y pared ventral del tubo neural (Shh)
* Pared ventromedial: esclerotoma (PAX 1 PAX 9), trayendo consigo:
* Aumenta la mitosis y pierden su organización compacta, se tornan polimorfas
* Pérdida moléculas de adhesión (N-cadherinas)
* Transformación de células epiteliales a mesenquimáticas que rodean a la médula espinal y notocorda para formar el cuerpo vertebral
* Migración a la línea media alrededor de la notocorda
* Producción de proteoglicanos tipo condroitín sulfato y otras moléculas de la MEC cartilaginosa
* Inductores: zona dorsal del tubo neural (Wnt)
* Pared dorsolateral: dermatomiotoma (Pax 3,7)

Se organiza en dos regiones:

* Dos porciones laterales: miotoma que proporciona músculos para el segmento que le corresponde
* Región central más dorsal: dermatoma que pierde características epiteliales, se extienden por debajo del ectodermo suprayacente donde forman dermis y tejido celular subcutáneo (TCS)

Cada vértebra tiene una morfología compleja, que le es única y le es especificada por controles que actúan a varios niveles y en diferentes períodos del desarrollo. Las características regionales fundamentales de las vértebras se especifican de acuerdo con las acciones de combinaciones puntuales de genes homeobox.

Una vértebra típica surge por osificación cartilaginosa a partir de varios primordios cartilaginosos. El cuerpo de la vértebra que se deriva de las porciones ventromediales del esclerotoma de los pares de somitas (dos pares de somitas), que rodea a la notocorda y sirve de suelo óseo para la médula espinal, los arcos neurales que se originan de las células esclerotómicas que se ubican lateralmente al tubo neural, que se fusionan a ambos lados con el cuerpo y dorsalmente entre sí formando los procesos espinosos; todos los arcos neurales forman un techo protector de la médula espinal, y los procesos costales que forman a las costillas a la altura de las vértebras torácicas.

El desarrollo de cada vértebra ocurre en varias etapas:

1. Precartilaginosa:

* Las células mesenquimáticas que provienen del esclerotoma se encuentran en 3 áreas principales (alrededor de la notocorda, rodeando al TN y en la pared corporal)
* El desarrollo de cada vértebra se inicia con la inducción mediada por la notocorda a través del Shh realizada sobre el somita inicial para formar el esclerotoma, la influencia continuada del Shh hace que la porción ventromedial del somita forme el cuerpo de la vértebra.
* La formación de la pared dorsal de la vértebra (arco vertebral) lo determina el Pax 9 y Msx 2 expresados inicialmente por la placa del techo del TN y guían a las células del esclerotoma para formar el arco vertebral.
* Cada esclerotoma consiste en células dispuestas de manera laxa en sentido craneal y densa en dirección caudal, de esta forma la mitad caudal densa se fusiona con la mitad craneal laxa del esclerotoma inmediato caudal formando el centro mesenquimatoso, que es el primordio del cuerpo de una vértebra (cuerpo vertebral precartilaginoso), por lo tanto cada centro se desarrollo a partir de 2 pares de esclerotomas adyacentes constituyendo una estructura intersegmentaria.
* Las células mesenquimáticas situadas entre las porciones cefálicas y caudal del segmento de esclerotoma original no proliferan y ocupan el espacio entre 2 cuerpos vertebrales formando el disco intervertebral. La notocorda degenera y desaparece, expandiéndose entre las vértebras formando el centro gelatinoso del disco IV que es el núcleo pulposo. El disco intervertebral consta de capas de fibrocartílago que se diferencian de las células mesodérmicas derivas del esclerotoma. El Pax 1 se expresa de forma continua durante el desarrollo de los discos intervertebrales. Al parecer la expresión del Pax 1 y la formación posterior de los discos intervertebrales son mecanismos importantes para mantener el carácter segmentario individual de la columna vertebral.
* Las células mesenquimáticas en la pared del cuerpo forman los procesos costales que constituyen las costillas en la región torácica.

1. Etapa cartilaginosa (6ta semana)

* Aparecen los centros de condrificación en cada vértebra mesenquimática
* La condrificación se disemina hasta que se forma una columna vertebral cartilaginosa

1. Etapa ósea:

* La osificación de una vértebra típica comienza durante el periodo embrionario y suele terminar hacia los 25 años de edad
* Por lo tanto en la formación del :

Cuerpo vertebral

* Participación de cuatro esclerotomas, dos porciones condensadas y dos porciones laxas
* Mesénquima intersegmentario

Disco intervertebral

* Mesénquima de las dos porciones laxa y condensada que se separan
* Notocorda que aumenta de tamaño

El reordenamiento de los esclerotomas en vértebras definitivas hace que los miotomas se dispongan a manera de puente sobre los discos y esta modificación brinda la posibilidad de mover la columna vertebral, por el mismo motivo las arterias intersegmentarias situadas en un comienzo entre los esclerotomas pasan entonces a mitad de distancia sobre los cuerpos vertebrales, sin embargo los nervios espinales se sitúan cerca de los discos intervertebrales y salen de la columna a través de los agujeros intervertebrales.

Las costillas se forman a partir de las prolongaciones costales de las vértebras torácicas y por eso derivan de la porción esclerotómica del mesodermo paraxil. En cambio el esternón se desarrolla de manera independiente en el mesodermo somático de la pared corporal ventral. A cada lado de la línea media aparecen dos bandas esternales que después se fusionan y forman los modelos cartilaginosos del manubrio, el cuerpo y el apéndice xifoides.

**DESARROLLO DEL ESQUELETO APENDICULAR**

Los miembros son estructuras cuyo propósito casi exclusivo son las funciones mecánicas: movimiento y fuerza.

Su formación comienza en una época relativamente tardía del desarrollo embrionario (finales de la 4ta semana) con la activación de un grupo de células mesenquimáticas en el mesodermo somático de la placa lateral bajo la acción del FGF8, el cual se inicia cerca del mesodermo paraaxil o nódulo de Hensen, dependiendo también de la acción local del ácido retinoico, se han realizado experimentos inhibiendo la síntesis de ácido retinoico y su acción local, y los miembros no se han formado, además si en otra zona de mesodermo se implanta una pequeña cápsula que contenga FGF-8 allí se desarrolla un miembro adicional.

En la etapa inicial del desarrollo de los miembros el mesodermo del miembro es el principal motor del desarrollo, éste influye sobre el ectodermo suprayacente (repliegue ectodérmico apical) para que éste se convierta en una parte funcional del primordio del miembro que se puede considerar como un primordio interactivo mesodérmico-ectodérmico que cuenta con la información suficiente para que se forme un miembro, esto ocurre aún si el miembro se separa o aisla del resto del cuerpo (sistema de autodiferenciación). La importancia del mesodermo como factor impulsor primario en el desarrollo de los miembros se demostró pues si se quita el mesodermo primario del miembro éste no se forma, y si se coloca ese mismo mesodermo en otra zona del embrión allí crece un miembro supernumerario, por otro lado si se retira el repliegue ectodérmico apical que cubre al mesodermo del miembro y se injerta en otra zona del mesodermo, allí entonces no se forma un miembro. Con esto se ha demostrado que en la etapa inicial del desarrollo de los miembros el mesodermo es el estímulo primario y el ectodermo siempre es el participante secundario del sistema.

Estos primordios mesodérmicos se forman en zonas bien definidas situadas por debajo de una banda ancha de ectodermo engrosado que ocupa lacara ventrolateral del embrión.

* Miembro superior: aparecen dorsal al abultamiento cardiaco entre el 4to somita cervical y el 1er torácico
* Miembro inferior: aparecen algo más tarde (dos días después) y se disponen más cerca de la línea media a nivel de los somitas lumbares y sacro superiores

La organización de un miembro está basada según tres ejes lineales basados en el sistema de coordenadas cartesianas, ya que una célula de la yema del miembro debe responder apropiadamente a su posición relativa con respecto a los tres ejes:

* Eje AP o craneocaudal: desde el 1er dedo hasta el 5to dedo
* Eje DV: define la región dorsal del mano y pie y la región de la palma o planta, o lo que es lo mismo los compartimientos extensores o flexores
* Eje PD: define la secuencia de aparición de los segmentos del miembro, es decir que se extiende desde la base del miembro hasta la punta de los dedos
* En el desarrollo de los miembros participan tres elementos esenciales:

1. La cresta ectodérmica apical (CEA)
2. Zona de progreso (ZP)
3. Zona de actividad de polarización (ZAP)

En resumen:

1. La CEA la cual es una formación epitelial de múltiples capas caracterizadas por la presencia de uniones comunicantes a través de las cuales las células se interconectan; se forma en el punto de unión del ectodermo dorsal y el ventral. A su vez la CAE produce factores como FCF3 y FCF4 e interacciona con el mesénquima subyacente induciendo su crecimiento al aumentar el número de mitosis. Corre a lo largo del margen anteroposterior del esbozo y comienza a formarse poco después que es esbozo se proyecta desde la superficie, alcanza su mayor grado de desarrollo cuando el miembro tiene forma de paleta, y cuando los dígitos comienzan a diferenciarse el repliegue regresa.
2. La ZP es la zona de mesénquima subyacente a la CAE justo donde las células se dividen activamente y no están determinadas desde el punto de vista morfogenético. A medida que crece la yema las células de la ZP se liberan de la influencia de la misma y quedan determinadas en su destino morfogenético. Las que abandonan primero está zona formarán los elementos esqueléticos proximales y las que lo hacen más tarde forman elementos esqueléticos distales. Se plantea que el factor que especifica cual segmento de miembro será formado por zona de mesénquima depende de la cantidad de tiempo que el mesénquima ha pasado bajo la acción de la CAE y este tiempo se mide por el número de divisiones celulares que han experimentado bajo la influencia de la CAE.
3. La ZAP se localiza cerca de la zona de unión del miembro con la pared del cuerpo. El establecimiento de esta zona y la secreción de proteínas de Shh activan el centro de emisión de señales que organiza el desarrollo de los miembros a lo largo del eje AP, o sea en la orientación de la formación de los dedos. El Shh funciona como un morfógeno que difunde formando un gradiente a través de la yema y determina cual dedo debe inducirse en cada posición. Este induce la expresión del BMP2 en el mesodermo dorsal y actúa manteniendo la estructura y función de la CAE, en su ausencia CAE involuciona.
4. La regulación molecular del establecimiento del patrón y crecimiento del miembro está dado de la siguiente manera. La evaginación del miembro es iniciada por FGF 10 secretado por la lámina lateral del mesodermo en las regiones formadoras del miembro. Una vez que el crecimiento ha comenzado la CEA (cresta ectodérmica apical) es inducida por BMP y restringida en su localización por el gen Radical fringe expresado en el ectodermo de la región dorsal a su vez su expresión induce la de Ser 2 en células que van a formar la CEA. Tras el establecimiento de la cresta esta expresa FGF 4 y FGF 8 para mantener la zona de progreso que está formada por células mesenquimáticas en rápida proliferación que se encuentran junto a la cresta. El patrón anteroposterior del miembro es controlado por células de ZAP en el borde posterior. Estas células producen ácido retinoico (vit A) que provoca la expresión de Sonic hedgehox la cual regula el establecimiento del patrón. El eje dorsoventral del miembro es dirigido por WNT 7 a que es expresado en el ectodermo dorsal. Este gen induce la expresión del factor de transcripción LMX 1 en el mesénquima dorsal y especifica así a estas células como dorsales. La forma y el tipo de hueso son regulados por los genes HOX cuya expresión es determinada por la expresión combinada de SHH, FGF y WNT 7. Los complejos HOXA y HOXD son los determinantes primarios de la morfología del hueso.
5. El desarrollo del miembro en su aspecto externo ocurre en sentido proximal, primero se forma el esbozo de la mano y el pie, luego aparecen los pliegues de muñeca y tobillo y más tarde codo y rodilla. Internamente el esbozo del miembro difiere ya que los primeros huesos en formarse son los proximales y progresa en dirección distal.
6. La formación de los futuros dedos depende de la continua evaginación que se produce por la influencia de los 5 segmentos del ectodermo de la CAE, la condensación del mesénquima para formar los rayos digitales cartilaginosos y la desaparición del tejido intercalado entre los rayos por apoptosis. La morfología de los dedos depende de un grupo de células que se encuentran en la base de los miembros sobre el borde posterior de la ZAP los cuales establecen un gradiente morfógeno en el que interviene el ácido retinoico y genes homeobox para que los dedos se formen en una secuencia normal.
7. Mientras se establece la configuración externa, el mesénquima de los esbozos comienza a condensarse y en la 6ta semana se identifican los primeros modelos cartilaginosos que anuncian los huesos del miembro, su osificación endocondral comienza hacia el final del periodo embrionario y en la 12 semana ya están todos los centros de osificación primarios en los huesos de los miembros.
8. A partir del centro primario que está en la diáfisis o cuerpo del hueso la osificación endocondral se extiende gradualmente hacia los extremos del modelo cartilaginoso. En el momento del nacimiento la diáfisis está completamente osificada pero la epífisis, o sea, ambos extremos todavía son cartilaginosos, posteriormente aparecen los centros de osificación epifisiarios y entre ellos y los centros diafisiarios hay una lámina epifisiaria que tiene un papel importante en el crecimiento longitudinal del hueso. cuando el hueso ha alcanzado su longitud completa desaparecen las láminas epifisiarias y la epífisis consolida con la diáfisis del hueso.
9. En la 6ta semana del desarrollo la porción terminal de esbozos se aplana y forma la placa de las manos y de los pies, apareciendo la constricción de la muñeca/tobillo, la del codo/rodilla aparece más tardíamente.
10. En la 7ma semana los miembros efectúan un movimiento de rotación en direcciones contrarias. Los miembros superiores giran 90 grados lateralmente de modo que los músculos extensores se encuentren en la superficie lateroposterior y pulgares lateralmente, mientras que los miembros inferiores experimentan rotación medial de 90 grados lo que hace que los músculos extensores se sitúen sobre la superficie anterior y dedo gordo del pie en posición medial.
11. En la 8va semana ya pueden distinguirse los dedos en ambos miembros.
12. En desarrollo de los miembros superiores e inferiores es similar, salvo en le hecho de que las superiores aparecen dos días antes.

**MADURACIÓN DEL SISTEMA ESQUELÉTICO**

Numerosas hormonas influyen en el crecimiento y específicamente durante la vida prenatal actúan las hormonas fetales. Estas hormonas estimulan el crecimiento y el metabolismo del hueso, cartílago y músculo.

El desarrollo esquelético incluye aumento en talla (crecimiento), madurez y edad. Las modificaciones del desarrollo del esqueleto cartilaginoso y membranoso en un esqueleto óseo se denomina maduración esquelética.

El crecimiento y desarrollo óseo puede evaluarse por medio del examen radiográfico de una parte limitada del organismo, ej. Las manos, debido a que el proceso ocurre normalmente de forma proporcional y armónica en todo el cuerpo. Los centros de osificación permiten esta evaluación.

Por medio de la ecografía es posible realizar el diagnóstico intrauterino de la osteogénesis imperfecta. Existe una relación entre la longitud de los huesos largos y el diámetro biparietal (DBP) fetal que puede ser tomada como referencia. Cuando la longitud de los miembros es menor a dos desviaciones estándar por debajo de lo que se podría esperar para una cierta edad fetal, se debe sospechar una anomalía por defecto en el crecimiento de los miembros.

La maduración esquelética va ocurriendo de forma paulatina en el transcurso de las diferentes etapas de la vida de un individuo, de esta manera se pueden distinguir cinco etapas o períodos en la maduración ósea.

**Etapa embrionaria.** Hacia la sexta semana del desarrollo pueden identificarse los primeros modelos de cartílago hialino que anuncian la formación de los huesos; la osificación endocondral comienza hacia el final del período embrionario. Comienza la osificación de la clavícula, mandíbula, maxilar, húmero, radio, fémur y tibia.

**Etapa fetal.** Hacia la duodécima semana del desarrollo, se encuentran en todos los huesos largos de los miembros centros de osificación primario en la diáfisis, de ahí la osificación endocondral avanza hacia los extremos de forma gradual. Antes de la mitad del desarrollo prenatal, aproximadamente a los cuatro meses y medio se osifican la mayoría de los huesos craneales y las diáfisis metacarpianas y falángicas y la mayoría de los arcos neurales y centro de las vértebras. Además comienza la escápula, ilion, fíbula, falanges de las manos y ciertos huesos craneales. Poco antes del nacimiento se osifica el cráneo el extremo distal del fémur y el proximal d la tibia, la cabeza del húmero, hueso grande del carpo y el ganchoso. En conclusión, en el momento del nacimiento la diáfisis de los huesos se encuentran casi completamente osificadas, pero las epífisis todavía son cartilaginosas, poco después del nacimiento aparecen centros de osificación en estos sitios. Recordar que, entre los centros de osificación de la diáfisis y las epífisis se mantienen la lámina epifisiaria cartilaginosa que desempeña un papel importante en el crecimiento longitudinal del hueso. Esta lámina epifisiaria en los huesos largos se encuentra en los extremos en los huesos pequeños como las falanges sólo hay en un extremo y en los huesos irregulares como las vértebras se encuentran uno o mas centros primarios y secundarios de osificación.

**Niñez.** La mayoría de las epífisis en los miembros, el carpo, tarso sesamoideos comienzan a osificarse. La maduración ósea en las niñas aparece uno o dos años antes que en los niños.

Adolescencia. La mayoría de los centros secundarios de osificación en las vértebras, costillas, clavículas, escápulas y coxal comienzan a osificarse. Las funciones entre los centros epifisiarios y las diáfisis ocurren usualmente durante dos décadas y uno o dos años antes en hembras que en varones.

**ALGUNOS EJEMPLOS DE LA PARTICIPACIÓN DE LOS MECANISMOS MORFOGENÉTICOS BÁSICOS EN EL DESARROLLO DEL APARATO LOCOMOTOR Y LA CARA**

* Un aspecto común de las células mesenquimatosas precursoras de las células del esqueleto es su migración o su desplazamiento relativo desde su lugar de origen hasta el área donde se formará el hueso, este desplazamiento puede ser menor, como es el caso de las células esclerotómicas de los somitas al disponerse alrededor de la notocorda o puede ser mayor como lo hacen las células de las crestas neurales hasta su destino para formar huesos.
* En el desarrollo de la columna vertebral durante la cuarta semana las células mesenquimatosas de los esclerotomas de los somitas migran y rodean a la notocorda y al tubo neural. Aunque algunos autores plantean que el cambio de posición de las células esclerotómicas se debe a un crecimiento diferencial de las estructuras circundantes y no por migración activa de las células esclerotómicas. Algunos experimentos realizados han establecido que, la diferenciación del esclerotoma responde a la acción de sustancias inductoras específicas que estimulan la síntesis por las células esclerotómicas de elevados niveles de condroitín sulfato y de colágeno tipo II en su matriz extracelular. Los cuerpos vertebrales son formados en respuestas a sustancias producidas por la notocorda y la placa del piso del tubo neural, experimentalmente se ha comprobado que ésta acción inductora se debe a la expresión del gen Sonic hedgehog (Shh) (que es una molécula mediadora de varias interacciones tisulares en el embrión), en células de la notocorda y de la placa del piso del tubo neural, mientras la inducción de los arcos vertebrales requiere, además de la interacción con el ectodermo superficial.
* La resorción del cartílago en la osificación cartilaginosa ocurre por la participación de la apoptosis.
* En el esbozo de los miembros la hoja parietal del mesodermo lateral en las regiones cervical y lumbar presenta un crecimiento diferencial o crece con diferente velocidad, esto permite la aparición del esbozo de los miembros por proliferación celular, se ha planteado que esto está inducido por la notocorda, los somitas y el mesodermo intermedio a través de la acción de factor de crecimiento similar a la insulina.
* El desarrollo de los miembros se produce como resultado de las continuas interacciones entre los componentes mesodérmico y ectodérmico de la yema. El ectodermo estimula el crecimiento de la yema del miembro promoviendo la mitosis en la zona de progreso al secretar factor de crecimiento fibroblástico. Aunque el repliegue apical promueve el crecimiento, su propia existencia está a su vez controlada por el mesodermo (zona de progreso) donde se expresan proteínas morfogenéticas óseas (BMP 2 y 7) en respuesta a señales inductivas desde el repliegue. Si se traslada el tejido ectodérmico apical de un miembro en desarrollo al mesodermo de una yema inicial, el miembro experimenta crecimiento normal. Sin embargo, si un mesodermo viejo de un miembro en desarrollo se cubre con el ectodermo apical de una yema joven, el desarrollo del miembro se detiene en el momento apropiado a la edad del mesodermo y no a la del ectodermo.
* La muerte celular programada genéticamente o apoptosis, es importante para el desarrollo de diferentes partes del cuerpo. En el miembro superior se hace muy evidente en la futura región axilar, en la del codo y en los espacios interdigitales. Los experimentos en embriones de aves han demostrado que hasta cierta etapa las células mesodérmicas programadas para morir pueden no hacerlo si se las trasplanta a áreas en las cuales la muerte celular no suele suceder. No obstante después de cierto momento (ejemplo de determinación) ya no es posible detener el proceso y recuperar dichas células. A medida que ocurre el desarrollo del miembro aparecen cambios en el repliegue ectodérmico apical, éste comienza a fragmentarse, quedando segmentos de epitelio engrosado del ectodermo apical en las zonas que cubren los radios digitales. Entre los dedos el ectodermo apical regresa a medida que los primordios de los dedos continúan creciendo hacia afuera, la muerte celular ocurre en los espacios interdigitales. En las células mesodérmicas interdigitales se expresan numerosas moléculas importantes para el desarrollo, incluidas las proteínas morfogenéticas óseas (BMP-2, BMP-4 y BMP-7), el gen portador del homeobox (Msx-1) y un receptor del ácido retinoico. Aún no se conoce el mecanismo exacto de la muerte celular del tejido interdigital pero algo se ha aclarado, el adelgazamiento del ectodermo apical que cubre las áreas interdigitales parece reducir la cantidad de factor de crecimiento fibroblástico (FGF) transmitido al mesénquima interdigital y actúa como un primer paso en el proceso de la apoptosis. Algunos investigadores afirman que la BMP en especial la BMP-4 también forma parte de la señal que conduce a la muerte celular, no sólo en la región interdigital sino en otras partes del cuerpo.
* Como sucede con las yemas de los miembros el crecimiento de los procesos faciales depende de la interacción ectodermo mesénquima, aunque el punto de la interacción no está marcado por un engrosamiento ectodérmico apical. El Sonic hedgehog (Shh) y el factor de crecimiento fibroblástico que también se han identificado en el ectodermo del vértice de los procesos frontonasal y maxilar actúan respectivamente como organizador morfogenético y como estímulo para el crecimiento del mesénquima de los procesos faciales. El gen Msx-1 se expresa en el mesénquima muy proliferativo del vértice de los procesos fáciles. El ácido retinoico también participa en el desarrollo inicial de la cara, tanto su deficiencia como un exceso son responsables de anomalías fáciles, ej. Se sabe que su exceso inhibe el crecimiento de los procesos frontonasales y nasomediales. Hay pruebas importantes de que los elementos ectodérmicos o epiteliales de la cabeza no sólo inducen la formación del esqueleto, sino también controlan su morfogénesis, esto también contrasta con el control morfogenético del esqueleto de los miembros, que está determinado por la acción inicial del mesodermo como elemento primario y no por el ectodermo de la yema de los miembros.
* Debido al crecimiento diferencial de los procesos maxilares a ambos lados del estomodeo se forman las crestas palatinas y su rápido crecimiento está en relación con el ácido hialurónico de la matriz extracelular que se hidrata.
* Por su importancia la fusión de los procesas o crestas palatinos ha sido objeto de muchas investigaciones. La desaparición de la sutura epitelial de la línea media después de la fusión de las crestas implica varios procesos, algunas de las células epiteliales situadas en la zona de fusión experimentan apoptosis y desaparecen otras experimentan transformaciones morfológicas en células mesenquimatosas por la acción de factores de crecimiento como el factor beta de transformación del crecimiento. Otras pueden migrar fuera del plano de fusión y terminar localizándose en el epitelio que tapiza la cavidad oral. Los experimentos de cultivos in vitro en varias especies, de un solo proceso platino han demostrado que todos los aspectos de la diferenciación epitelial (muerte celular en la línea media, y vías de diferenciación diversas en las superficies oral y nasal) pueden tener lugar en ausencia de contacto con el proceso palatino del lado opuesto. Las distintas vías de diferenciación no son intrínsecas del epitelio regional sino que son mediadas por el mesénquima subyacente derivado de las crestas neurales. Los mecanismos que explican esta especificación regional del epitelio aún no se han determinado. Se piensa que el mesénquima subyacente produce factores de crecimiento que influyen sobre la producción y distribución regional de las moléculas de la matriz extracelular. Ej. El colágeno tipo IX, no se sabe de que forma las células epiteliales reciben e interpretan estas señales.

ALTERRACIONES DEL DESARROLLO

**Raquitismo.** El raquitismo es una enfermedad que ocurre en niños con carencia de vitamina D. está deteriorada la absorción intestinal de calcio, que origina alteraciones de la osificación de las placas de cartílago epifisiario (es decir, no están mineralizados de manera adecuada), y hay desorientación de células en la metáfisis. Los miembros están acortados y deformados.

**Cordoma.** Pueden persistir remanentes del notocordio y ello da lugar a un cordoma. Alrededor de un tercio de estos tumores malignos de crecimiento lento ocurre en la base del cráneo, se extiende hacia la nasofaringe, infiltra hueso y es difícil de extirpar. Pocos pacientes viven más de cinco años. Los cordomas también se desarrollan en la región lumbosacra.

**Variación en el número de vértebras.** Alrededor de 95% de las personas tiene 7 vértebras cervicales, 12 torácicas, 5 lumbares y 5 sacras. En cerca de 3% hay una o dos vértebras más y en 2% hay una más. Para determinar el número de vértebras se debe examinar la totalidad de la columna vertebral porque una vértebra extra (o ausente) en un segmento de la columna puede compensarse por la ausencia (o adición) de una vértebra en el segmento vecino; por ejemplo 11 vértebras torácicas con 6 vértebras lumbar.

**Espina bífida.** La falta de fusión de las mitades del arco vertebral da por resultado un defecto mayor: la espina bífida. La incidencia de este defecto vertebral varía de 0.04 a 0.15% y ocurre con mayor frecuencia en mujeres. Casi todos los casos de espina bífida (80%) son abiertos y se recubren por una membrana delgada; mientras que la espina bífida oculta se recubre por una membrana gruesa o piel. Este defecto es una consecuencia de falta de fusión de las mitades del arco vertebral. La espina bífida oculta suele observarse en radiografías de las regiones cervical, lumbar y sacra. Con frecuencia sólo está afectada una vértebra. La espina bífida oculta es una anomalía insignificante, relativamente menor, de la columna vertebral que no suele causar síntomas clínicos. Puede diagnosticarse in útero mediante ultrasonografía. La espina bífida oculta de la primera vértebra sacra se observa en casi 20% de exámenes radiográficos de columnas vertebrales. La médula espinal y los nervios espinales suelen ser normales y por lo general no hay síntomas neurológicos. La piel que recubre la espina bífida se encuentra intacta y quizá no haya datos externos del defecto vertebral. En ocasiones la anomalía se indica por un hoyuelo o un mechón de pelo. En casi 3% de los adultos normales hay espinal bífida oculta del atlas. En otros niveles cervicales este trastorno es raro y cuando existe puede acompañarse de otras anormalidades del raquis cervical. La espina bífida quística es un tipo muy importante de espina bífida que incluye médula espinal y meninges. En estos casos suele haber síntomas neurológicos.

**Costillas accesorias.** Las costillas accesorias, por lo general rudimentarias, resultan del desarrollo de procesos costales en las vértebras cervicales o lumbares. Estos procesos forman las costillas en la región torácica. En tipo más común de costilla accesoria es una costilla lumbar que no suele causar problemas. Las costillas cervicales ocurren en 0.5 a 1% de las personas. Una costilla cervical se une con la séptima vértebra cervical y puede ser unilateral o bilateral. Con frecuencia la presión de una costilla cervical produce síntomas relacionados con el plexo braquial o la arteria subclavia.

**Costillas fusionadas.** En ocasiones las costillas se fusionan en la parte posterior cuando dos o más surgen de una misma vértebra. Las costillas fusionadas suelen acompañarse de una hemivértebra.

**Hemivértebra.** Los cuerpos vertebrales en desarrollo tienen dos centros de condrificación que se unen pronto. La hemivértebra se debe a ausencia de uno de los centros de condrificación y falta de formación subsecuente de la mitad de la vértebra. Esta vértebra defectuosa produce escoliosis (curvatura lateral) de la columna vertebral. Hay otras causas de escoliosis. (Ej. La escoliosis miopática, que se debe a debilidad de los músculos intervertebrales).

**Raquísquisis.** El término Raquísquisis (columna vertebral hendida) se refiere a las anormalidades vertebrales en un grupo complejo de anomalías (trastornos disráficos axiles) que afectan sobre todo las estructuras axiles. En estos niños los pliegues neurales no se fusiona por falta de inducción del notocordio subyacente o por la acción de agentes teratógenos en las células neuroepiteliales de los pliegues neurales. Los defectos neurales y vertebrales pueden ser extensos o restringirse a un área pequeña.

**Esternón hendido.** Son comunes las hendiduras esternales menores (Ej. Escotadura o agujero en la apéndice xifoides) y carecen de importancia clínica. En ocasiones ocurre un agujero esternal de tamaño y forma variables en la unión de la tercera y cuarta barras esternales. Este agujero insignificante resulta de fusión incompleta de las barras esternales cartilaginosas durante el periodo embrionario.

**Acrania.** En este trastorno no hay bóveda craneal y con frecuencia se presentan defectos extensos de la columna vertebral. La Acrania con meroanencefalia o anencefalia (ausencia parcial del encéfalo) ocurre en alrededor de 1 en 1000 nacimientos y es incompatible con la vida. La meroanencefalia es consecuencia de fallo en el cierre del extremo craneal del tubo neural durante la cuarta semana. Esta anomalía causa falla subsecuente de formación de la bóveda craneal.

**Craneosinostosis.** El cierre prematuro de las suturas del cráneo origina varias deformaciones del mismo. Las anormalidades más graves se observan en el cierre prenatal. Se desconoce la causa de la craneosinostosis, pero al parecer son importantes los factores genéticos. Estas anormalidades son mucho más comunes en varones y se acompañan de otras anomalías esqueléticas. El tipo de deformación craneal depende de las suturas que se cierran en forma prematura. Si se cierra temprano la sutura sagital, el cráneo se toma largo, estrecho y en forma de cuña, escafocefalia. Este tipo constituye casi la mitad de los casos de craneosinostosis. Otro 30% incluye el cierre prematuro de la sutura coronal, que origina un cráneo alto, en forma de torre, oxicefalia o turricefalia. Si la sutura coronal o lamboidea se cierra de manera prematura en un solo lado, el cráneo se tuerce y es asimétrico, plagiocefalia.

**Microcefalia.** Los niños con este trastorno nacen con una bóveda craneal de tamaño normal o un poco más pequeña. Las fontanelas se cierran durante la infancia temprana y las suturas en el primer año de edad. Esta anomalía no se debe a cierre prematuro de las suturas. La microcefalia resulta de desarrollo anormal del sistema nervioso central (SNC) en el cual no crece el encéfalo y en consecuencia tampoco el cráneo. Por lo general los microcéfalos tienen retraso mental grave.

**Anomalías en la unión craneovertebral.** Las anormalidades congénitas en la unión cráneo vertebral se encuentran en alrededor de 1% de los recién nacidos, pero pueden permanecer asintomáticas hasta la vida adulta. Los ejemplos de estas malformaciones son los siguientes: invaginación basilar (desplazamiento superior de los huesos alrededor del agujero occipital), asimilación del atlas (falta de segmentación en la unión del atlas y hueso occipital), luxación atlantoaxil, malformación de Arnold-Chiari y separación de la apófisis odontoides (falta de fusión de los centros en la odontoides con el cuerpo del axis).

**Labio y paladar hendidos.** Las hendiduras de labio superior y paladar son comunes. Los defectos suelen clasificarse según los criterios del desarrollo, al tomar como marca anatómica de referencia la fosa incisiva. Estos defectos son en especial notables porque originan un aspecto facial anormal y defectos en el habla. Hay dos grupos mayores de labio y paladar hendidos.

* Hendiduras que afectan el labio superior y la parte anterior de los maxilares, con afección de las porciones restantes de las regiones dura y blanda del paladar o sin ella.
* Hendiduras que incluyen las regiones dura y blanda del paladar.

Las anomalías de hendidura anterior incluyen labio hendido, con hendidura de la parte alveolar de la maxila o sin ella. Una anomalía por hendidura anterior completa es aquella en que la hendidura se extiende a través del labio y parte alveolar de la maxila hasta la fosa incisiva, límite entre las partes anterior y posterior del paladar. Las anomalías por hendidura anterior resultan de deficiencia del mesénquima en prominencias maxilares y segmento intermaxilar.

Las anomalías de hendidura posterior incluyen hendiduras del paladar secundario o posterior, que se extiende a través del paladar blando y paladar duro hasta la fosa incisiva, lo que separa las partes anterior y posterior del paladar. Las anomalías por hendidura posterior dependen de un desarrollo defectuoso del paladar secundario y resultan de deformaciones de crecimiento de los procesos palatinos laterales que impiden su migración y fusión medial.

Las hendiduras que afectan el labio superior, con hendidura palatina o sin ella, ocurren en 1 de 1000 nacidos vivos; sin embargo, su frecuencia varía mucho, conforme los grupos étnicos, el 60 a 80% de los lactantes afectados es varón. Las hendiduras varían desde escotaduras pequeñas del borde bermellón del labio hasta hendiduras grandes, que se extienden al piso de las narinas y a través de la parte alveolar de las maxilas. El labio hendido puede ser unilateral o bilateral.

El labio hendido unilateral resulta de falta de fusión de la prominencia maxilar en el lado afectado con las prominencias nasales mediales en fusión. Es consecuencia de falta de fusión de las masas mesenquimatosas y del mesénquima para proliferar y alisar el epitelio suprayacente. Ello origina un surco labial persistente. Además, el epitelio del surco labial se estira y los tejidos del piso del surco persistente se rompen. Como resultado, el labio se divide en porciones medial y lateral. En ocasiones, un puente de tejido, que se llama banda de Simonart, une las partes del labio hendido incompleto.

El labio hendido bilateral resulta de falta de acercamiento y fusión de masas mesenquimatosas de las prominencias maxilares con las prominencias nasales mediales. El epitelio, en ambos surco labial, se estira y rompe. En hendiduras bilaterales los defectos pueden ser diferentes, con grado variables del defecto en cada lado. Cuando hay una bilateral completa del labio y la parte alveolar de la maxila, el segmento intermaxilar cuelga de manera libre y se proyecta hacia delante. De manera especial, estos defectos son deformantes por la pérdida de continuidad del músculo orbicular de los labios, que cierra boca y frunce labios, como al silbar.

La hendidura media del labio superior, un defecto raro de manera extrema, se debe a deficiencia mesenquimatosa que causa deficiencia parcial o total de las prominencias nasales medial para fusionarse y formar el segmento intermaxilar. La hendidura labial es una característica distintiva del síndrome de Mohr, que se transmite con carácter autosómico recesivo, la hendidura media del labio inferior es muy rara y es causada por falta de fusión completa de masas mesenquimatosas en las prominencias mandibulares y aislamiento de la hendidura embrionaria entre ellas.

Un paladar hendido completo indica el grado máximo de hendidura en cualquier tipo particular. Por ejemplo, una hendidura completa del paladar posterior es una anomalía en la cual la hendidura se extiende a través del paladar blando y hacia delante hasta la fosa incisiva. La característica esencial para distinguir las anomalías de hendidura anterior de la posterior es la fosa incisiva. Las anomalías de hendidura anterior de la posterior son embriológicamente distintas.

El paladar hendido, con labio hendido o sin el, ocurre en 1 de 2500 nacimientos y es más común en mujeres. La hendidura puede afectar sólo la úvula, lo que le da aspecto de cola de pescado, o extenderse a través de las regiones palatinas blanda y dura. En casos graves, en que se acompaña de labio hendido, el paladar hendido se extiende a través de la parte alveolar de las maxilas y labios en ambos lados.

La base embriológica del paladar hendido es una falta de acercamiento y fusión entre sí de las masas mesenquimatosas de los procesos palatinos laterales (con el tabique nasal, con el borde posterior del proceso palatino medial o con ambos). Las hendiduras unilaterales y bilaterales se clasifican en tres grupos:

* Las hendiduras del paladar anterior (primario) (es decir, hendidura anteriores a la fosa incisiva) resultan de la falta de encuentro y fusión de las masas mesenquimatosas de los procesos palatinos laterales (entrepaños palatinos) con el mesénquima del paladar primario.
* Las hendiduras del paladar posterior (secundarias) (es decir, hendiduras posteriores a l fosa incisiva) resultan de la falta de encuentro y fusión de las masas mesenquimatosas de los procesos palatinos laterales entre sí y con el tabique nasal.
* Las hendiduras de las partes anterior y posterior del paladar (es decir, hendiduras de los paladares primario y secundario) resultan de la falta de encuentro y fusión de las masas mesenquimatosas de los procesos palatinos laterales con el mesénquima del paladar primario, entre sí y con tabique nasal.

Casi todos los casos de labio y paladar hendidos resultan de múltiples factores (herencia multifactorial), genéticos y no genéticos, que causan alteración menor del desarrollo. No se sabe como inducen los factores teratógenos la hendidura labial y palatina. Estudios experimentales proporcionaron cierta información sobre las bases celulares y moleculares de estos defectos. Con base en datos experimentales y experiencia clínica limitada, se sugirió que el complejo de vitamina B, que de manera profiláctica se administra en mujeres embarazadas con riesgo de descendencia con labio y paladar hendidos, disminuye la ocurrencia de hendiduras faciales.

Algunas hendiduras labiales, platinas o ambas se presentan como parte de síndromes que son determinados por genes mutantes únicos. Otras hendiduras son parte de síndromes cromosómicos, en especial trisomía 13. Unos pocos casos de labio, paladar, o ambos, hendido al parecer se deben a agentes teratógenos (Ej., fármacos anticonvulsivos). Estudios de gemelos indican que los factores genéticos son más importantes en el labio hendido, con o sin paladar hendido, que en el paladar hendido únicamente. El hermano de un niño con paladar hendido tiene un riesgo alto de paladar hendido, pero no un riesgo mayor de labio hendido. Las hendiduras labiales y de los procesos alveolares de las maxilas que se continúan a través del paladar suelen transmitirse por un gen masculino ligado al sexo. Cuando ninguno de los padres está afectad, el riesgo de recurrencia en la descendencia subsecuente (hermanos o hermanas) es de 4%. Para un comentario más amplio del riesgo de recurrencia. El hecho de que los procesos palatinos se fusionan alrededor de una semana después en mujeres explica por qué son más comunes los paladares hendidos aislados en este sexo.

**Síndrome del primer arco.** El desarrollo defectuoso de los componentes del primer arco branquial o faríngeo origina diversas anomalías congénitas de ojos, oídos, mandíbula y paladar, que en conjunto constituyen el síndrome del primer arco. Se piensa que este grapo de síntomas resulta de la migración insuficiente de células de la cresta neural hacia el primer arco durante la cuarta semana. El síndrome del primer arco se manifiesta en dos formas principales.

* En el síndrome de Treacher Collins (dicostosis mandibulofacial), que causa un gen autosómico dominante, hay hipoplasia malar (disminución del desarrollo del hueso cigomático de la cara), con hendiduras palpebrales que se inclinan hacia abajo y defectos de párpados inferiores, oídos externos deformados y en ocasiones anormalidades de los oídos medio e interno.
* En el síndrome de Pierre Robin, se encuentra hipoplasia mandibular, paladar hendido y defectos de ojos y oídos. Muchas cosas de estos síndromes son esporádicos, sin embargo algunos al parecer tienen una base genética. En el complejo morfogenético de Robin el defecto inicial es una mandíbula pequeña (micrognatia) que origina desplazamiento posterior de lengua obstrucción al cierre total de los procesos palatinos y paladar hendido bilateral.