

ESQUELETO AXIAL

LECTURA

Incluye eBook



LANGMAN

Embriología médica

14.^a EDICIÓN

T.W. Sadler

booksmedicos.org

thePoint



Incluye
contenido adicional
en línea



Wolters Kluwer

LANGMAN

Embriología médica

14.^a EDICIÓN

T.W. Sadler, PhD

Consultant, Birth Defects Prevention
Sheridan, Madison County, Montana
Adjunct Professor of Pediatrics
University of Utah
Visiting Professor of Embryology
East Tennessee State University
Quillen School of Medicine
Senior Scholar
Greenwood Genetics Center
Greenwood, South Carolina

Ilustraciones por computadora de
Susan L. Sadler-Redmond

Microfotografías electrónicas de barrido de
Kathy Tosney

Imágenes de ultrasonido de
Jan Byrne y
Hytham Imseis

 Wolters Kluwer

Philadelphia • Baltimore • New York • London
Buenos Aires • Hong Kong • Sydney • Tokyo

Esqueleto axial

10



El esqueleto axial incluye el cráneo, la columna vertebral, las costillas y el esternón. En general, el sistema esquelético se desarrolla a partir del **mesodermo paraxial y el de la placa lateral (capa parietal)**, así como de la **cresta neural**. El mesodermo paraxial constituye una serie **segmentada** de bloques tisulares a cada lado del tubo neural, conocidos como **somitómeras** en la región de la cabeza y **somitas** entre la región occipital y la caudal. Los somitas se diferencian en una porción ventromedial, el **esclerotoma**, y una región dorsolateral, el **dermomiotoma**. Al final de la cuarta semana las células del esclerotoma se vuelven polimórficas y constituyen un tejido de organización laxa denominado **mesénquima**, o tejido conectivo embrionario ([Fig. 10-1](#)). Es característico que las células del mesénquima migren y se diferencien en formas variadas. Pueden convertirse en fibroblastos, condroblastos u **osteoblastos (células formadoras de hueso)**.

La capacidad para formar hueso del mesénquima no se limita a las células del esclerotoma, sino también se identifica en la capa parietal del mesodermo de la placa lateral de la pared corporal. Esta capa de mesodermo integra los huesos de la pelvis y la cintura escapular, las extremidades y el esternón. Las células de la cresta neural en la región de la cabeza también se diferencian en mesénquima y participan en la formación de los huesos de la cara y del cráneo. El resto del cráneo deriva de los somitas occipitales y los somitómeros. En algunos huesos, como ocurre con los huesos planos del cráneo, el mesénquima de la dermis se diferencia directamente en hueso, proceso conocido como **osificación intramembranosa** ([Fig. 10-2](#)). Sin embargo, en la mayor parte de los huesos, entre ellos los de la base del cráneo y las extremidades, las células mesenquimatosas dan primero origen a **moldes de cartílago hialino**, que luego se convierten en hueso mediante **osificación endocondral** ([Fig. 10-3](#)). En los párrafos siguientes se analiza el desarrollo de las estructuras óseas más importantes y algunas de sus anomalías.

■ CRÁNEO

El cráneo puede dividirse en dos partes: el **neurocráneo**, que forma una cubierta protectora en torno al encéfalo, y el **viscerocráneo**, que constituye el esqueleto

de la cara.

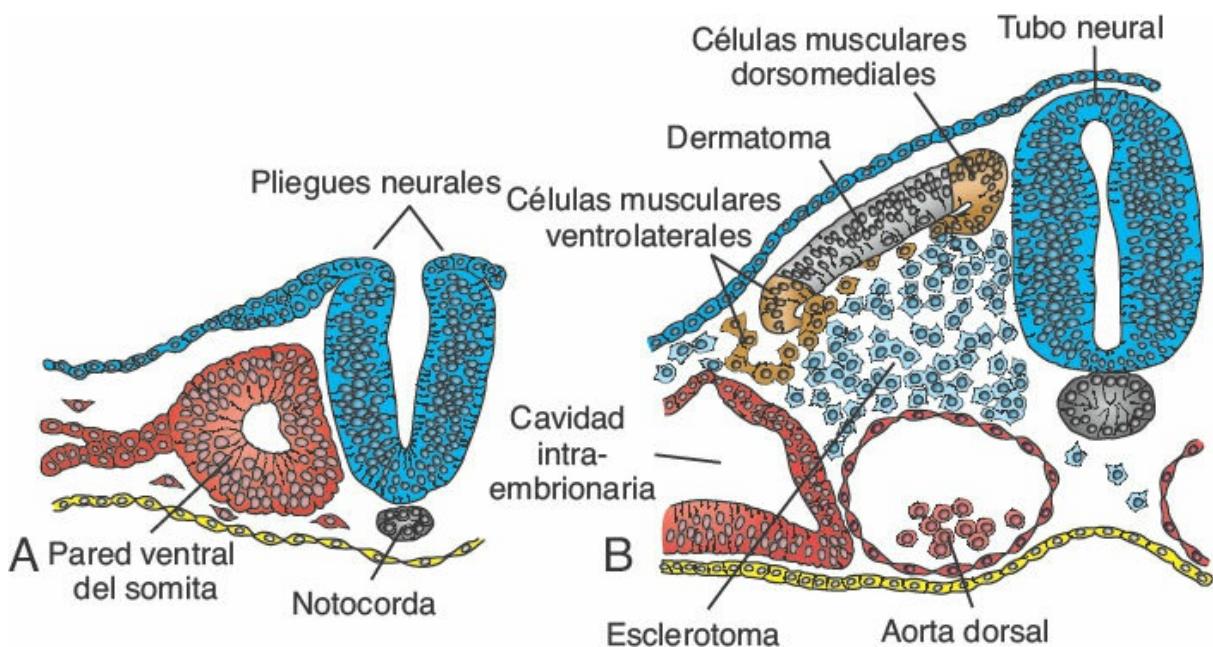


FIGURA 10-1 Desarrollo del somita. A. Las células del mesodermo paraxial se disponen en torno a una cavidad pequeña. B. Como consecuencia de una mayor diferenciación, las células en la pared ventromedial pierden su disposición epitelial y adquieren características mesenquimatosas. De manera colectiva reciben la denominación *esclerotoma*. Las células en las regiones ventrolateral y dorsomedial dan origen a células musculares y también migran por debajo del epitelio dorsal remanente (el dermatoma) para integrar el miotoma.

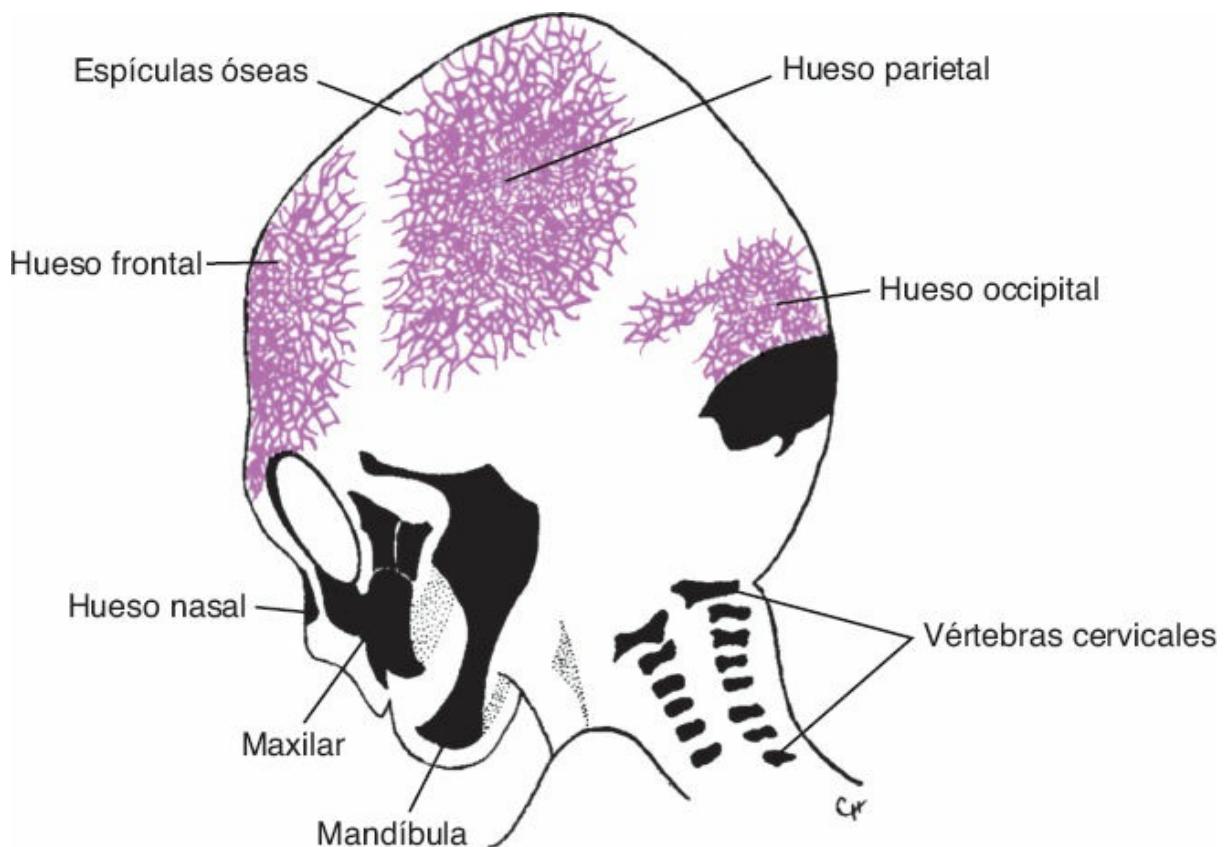


FIGURA 10-2 Huesos del cráneo de un feto de 3 meses de edad en que se aprecia la diseminación de

las espículas óseas a partir de los centros de osificación primaria en los huesos planos de esta estructura.

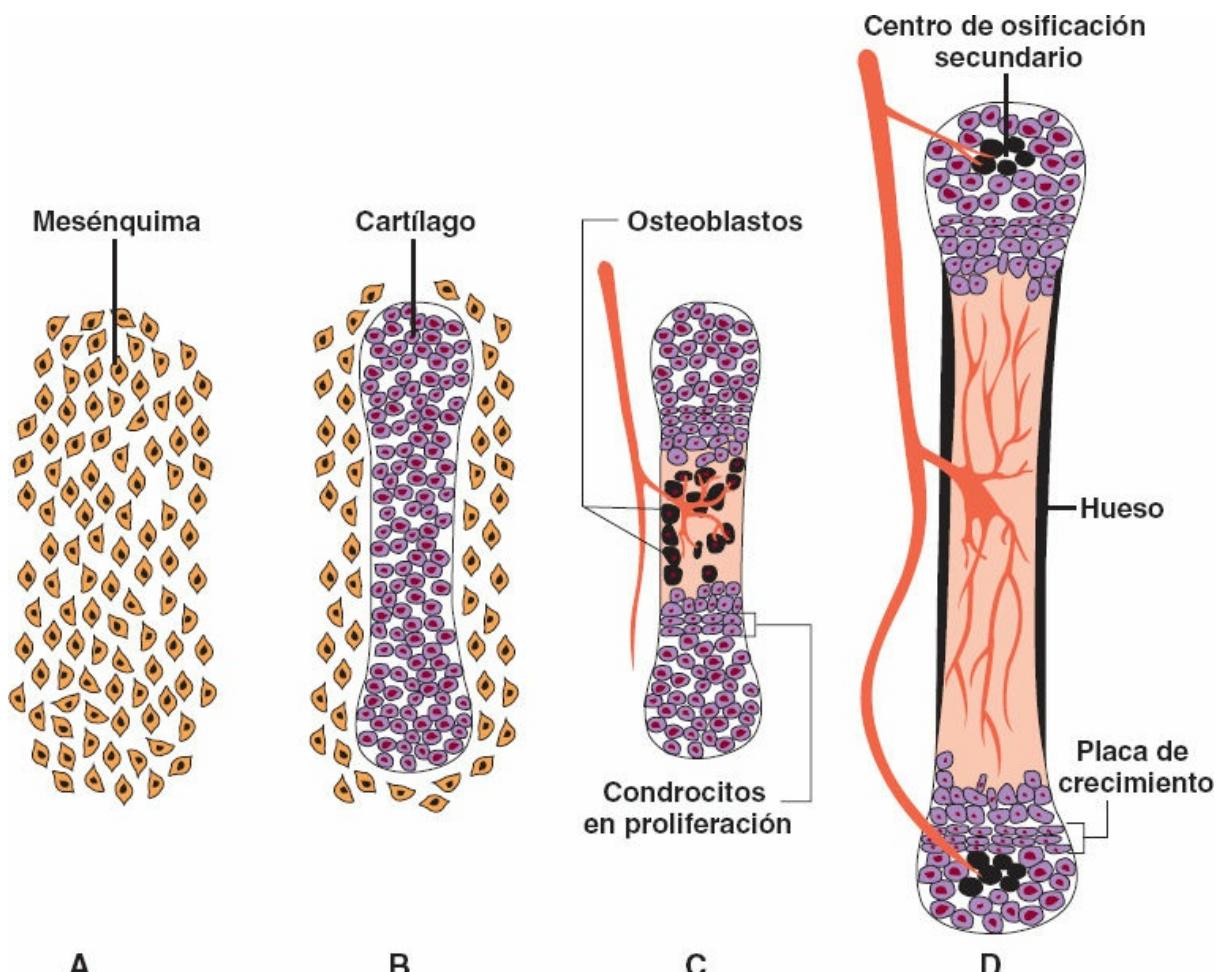


FIGURA 10-3 Formación de hueso endocondral. **A.** Las células del mesénquima comienzan a condensarse y diferenciarse en condrocitos. **B.** Los condrocitos forman un molde cartilaginoso para el futuro hueso. **C, D.** Los vasos sanguíneos invaden el centro del molde cartilaginoso llevando consigo osteoblastos (células negras) y limitando a las células condrocíticas en proliferación a los extremos (epífisis) de los huesos. Los condrocitos ubicados en la región media del hueso (diáisis) sufren hipertrofia y apoptosis al tiempo que mineralizan la matriz circundante. Los osteoblastos se unen a la matriz mineralizada y depositan matrices óseas. Más adelante, al tiempo que los vasos sanguíneos invaden las epífisis, se forman centros de osificación secundarios. El crecimiento los huesos se mantiene por medio de la proliferación de los condrocitos en las placas de crecimiento.

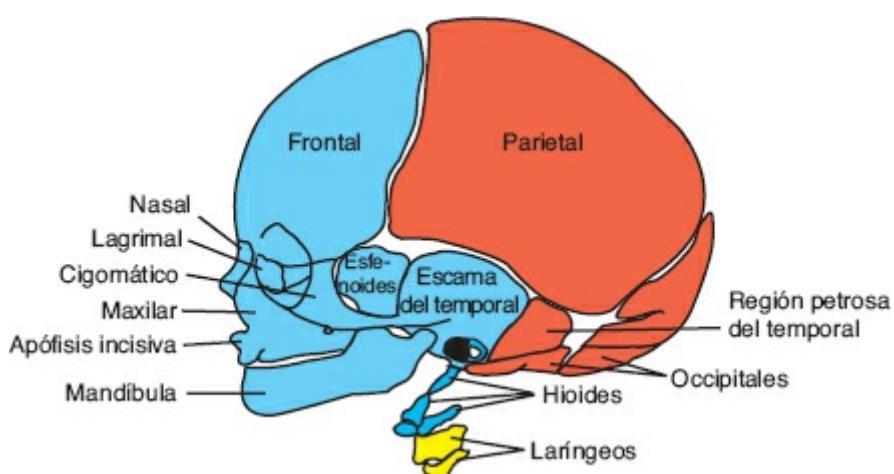


FIGURA 10-4 Estructuras esqueléticas de la cabeza y la cara. El mesénquima para estas estructuras deriva de la cresta neural (*azul*), el mesodermo paraxial (*somitas y somitómeros*) (*rojo*) y el mesodermo de la placa lateral (*amarillo*).

Neurocráneo

El neurocráneo se divide por conveniencia en dos porciones: (1) su porción membranosa, constituida por **huesos planos** que rodean al encéfalo a manera de bóveda, y (2) la **porción cartilaginosa o condrocráneo**, que forma los huesos de la base del cráneo.

Neurocráneo membranoso

La porción membranosa del cráneo deriva de las células de la cresta neural y del mesodermo paraxial, como se indica en la [figura 10-4](#). El mesénquima de estas dos fuentes recubre el encéfalo y sufre **osificación intramembranosa**. La consecuencia es la formación de diversos huesos planos y membranosos que se caracterizan por la presencia de **espículas óseas** similares a agujas. Estas espículas de manera progresiva irradian desde los centros de osificación primaria hacia la periferia ([Fig. 10-2](#)). Con el crecimiento durante la vida fetal y posnatal, los huesos membranosos ganan tamaño mediante la aposición de capas nuevas en su superficie externa, así como por la resorción osteoclástica simultánea en su cara interna.

Cráneo del neonato

Al nacer, los huesos planos del cráneo están separados uno de otro por bandas angostas de tejido conectivo, las **suturas**. En los sitios en que se reúnen más de dos huesos, las suturas son amplias y se denominan **fontanelas** ([Fig. 10-5](#)). La más prominente entre ellas es la **fontanela anterior**, que se ubica en el sitio en que se encuentran los dos huesos parietales y los dos frontales. Las suturas y las fontanelas permiten a los huesos del cráneo superponerse (**moldeamiento**) durante el parto. Poco después del nacimiento los huesos membranosos recuperan su posición original y el cráneo se aprecia grande y redondo. De hecho, el tamaño de la bóveda es grande en comparación con la región facial pequeña ([Fig. 10-5 B](#)).

Varias suturas y fontanelas siguen siendo membranosas durante un periodo considerable tras el nacimiento, lo que permite a los huesos de la bóveda seguir creciendo para dar cabida al crecimiento posnatal del encéfalo. Si bien un niño de 5 a 7 años de edad casi ha alcanzado su capacidad craneal total, algunas suturas permanecen abiertas hasta la edad adulta. En los primeros años tras el nacimiento la palpación de la fontanela anterior puede dar información valiosa en torno a si la osificación del cráneo procede con normalidad o si la presión intracranial es normal. En la mayor parte de los casos la fontanela anterior se cierra a los 18 meses de edad, en tanto la fontanela posterior lo hace entre los 1 y 2 meses de edad.

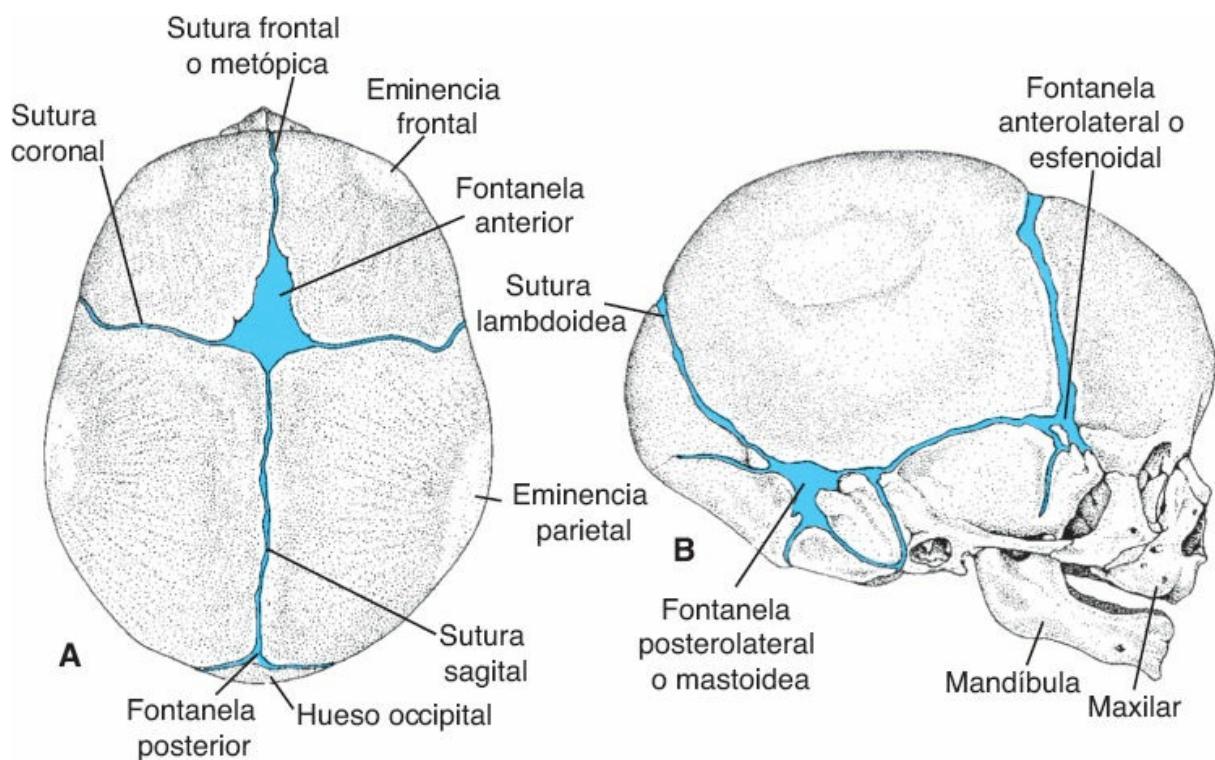


FIGURA 10-5 Cráneo de un recién nacido, visto desde la parte superior (**A**) y desde el lado derecho (**B**). Obsérvense las fontanelas anterior y posterior, así como las suturas. La fontanela posterior se cierra alrededor de 3 meses después del nacimiento; la fontanela anterior se cierra aproximadamente a la mitad del segundo año. Muchas de las suturas desaparecen en la vida adulta.

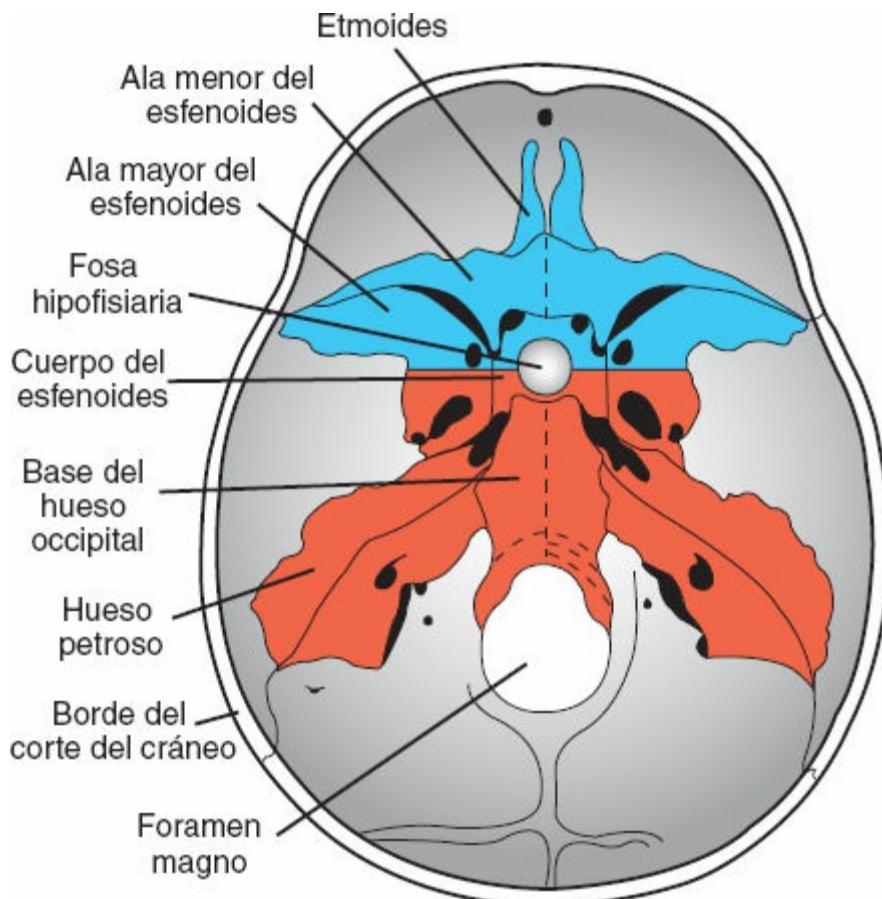


FIGURA 10-6 Vista dorsal del condrocráneo, o base del cráneo, en el adulto en que se muestran los huesos formados mediante osificación endocondral. Los huesos que forman la región rostral hasta la mitad rostral de la silla turca derivan de la cresta neural y constituyen el condrocráneo precordal (delante de la notocorda) (*azul*). Los que constituyen la región posterior a este límite derivan del mesodermo paraxial (condrocráneo cordal) (*rojo*).

Neurocráneo cartilaginoso o condrocráneo

El neurocráneo cartilaginoso o condrocráneo está constituido al inicio por una serie de cartílagos independientes. Los que se ubican frente al límite rostral de la notocorda, que termina a la altura de la glándula hipófisis en el centro de la silla turca, derivan de las células de la cresta neural. Estos integran el **condrocráneo precordal**. Los que se localizan en la región posterior a este límite se originan a partir de los esclerotomas occipitales formados por el mesodermo paraxial, y crean el **condrocráneo cordal**. La base del cráneo se forma cuando estos cartílagos se fusionan y experimentan osificación endocondral (Figs. 10-3 y 10-6).

Viscerocráneo

El viscerocráneo, que corresponde a los huesos de la cara, deriva ante todo de los primeros dos arcos faríngeos (v. el Cap. 17). El primer arco da origen a la porción dorsal, el **proceso maxilar**, que se extiende hacia adelante por debajo de la región del ojo y da origen al **maxilar**, al **hueso cigomático** y parte del **hueso temporal** (Fig. 10-7). La porción ventral, el **proceso mandibular**, contiene al **cartílago de Meckel**. El mesénquima en torno al cartílago de Meckel se condensa y presenta osificación intramembranosa para dar origen a la **mandíbula**. El cartílago de Meckel desaparece, excepto en el ligamento **esfenomandibular**. El extremo dorsal del proceso mandibular, junto con el del segundo arco faríngeo, da origen más tarde al **yunque**, el **martillo** y el **estribo** (Fig. 10-7). La osificación de los tres huesecillos inicia en el cuarto mes, y los convierte en los primeros huesos en alcanzar la osificación completa. El mesénquima para la formación de los huesos de la cara, incluidos los huesos nasales y lagrimales, deriva de las células de la cresta neural (Fig. 10-4).

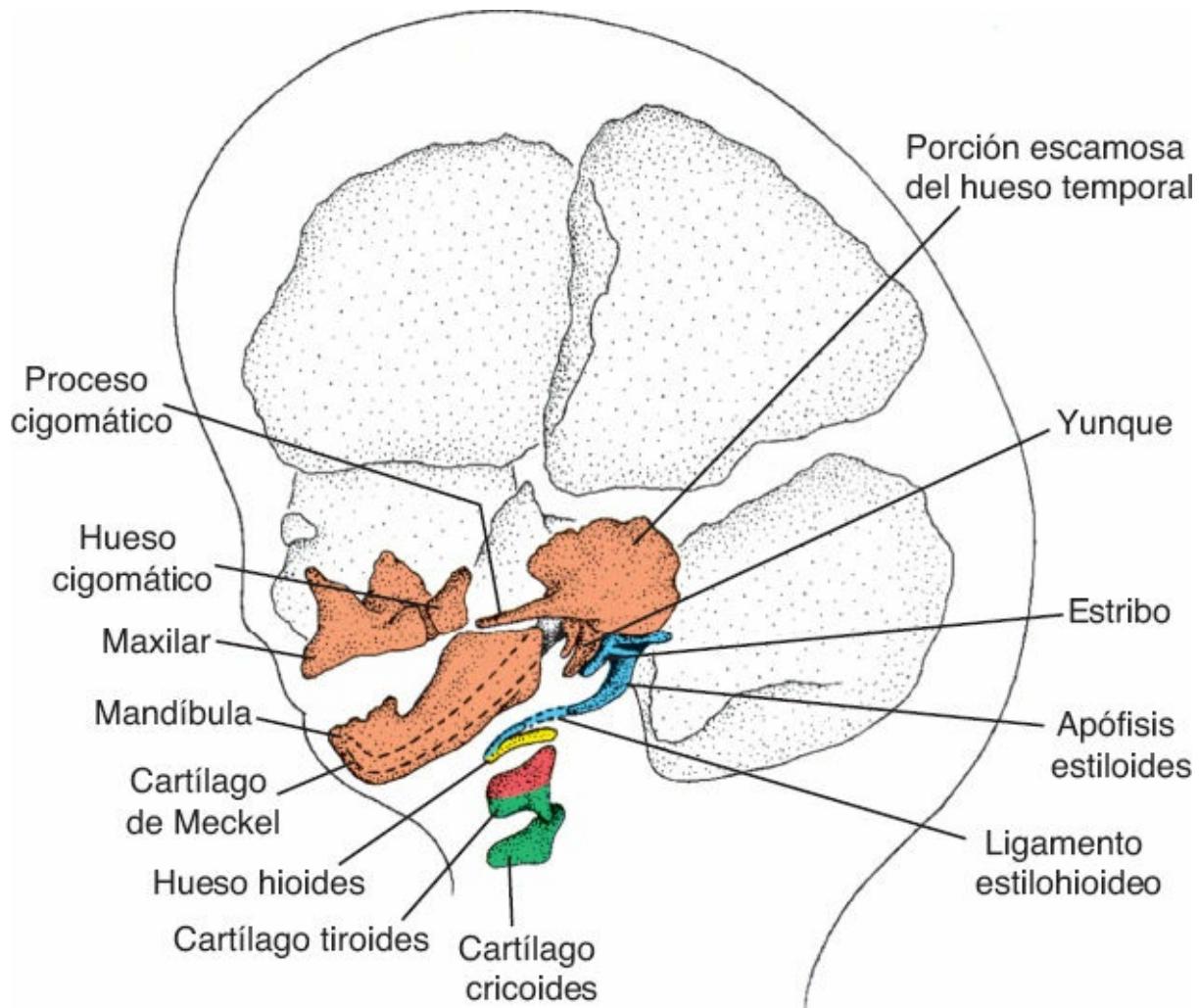


FIGURA 10-7 Vista lateral de la cabeza y la región del cuello de un feto de mayor edad, en que se aprecian los derivados de los cartílagos de los arcos que participan en la formación de los huesos de la cara.

Al inicio la cara es pequeña en comparación con el neurocráneo. Este aspecto deriva de (1) la ausencia virtual de aire en los senos paranasales y (2) el tamaño pequeño de los huesos, en particular de la mandíbula y el maxilar. Al aparecer las piezas dentales, y con la neumatización de los senos paranasales, la cara pierde sus características infantiles.

Correlaciones clínicas

Defectos craneofaciales y displasias esqueléticas

Células de la cresta neural

Las células de la cresta neural que se originan en el neuroectodermo constituyen el esqueleto facial y parte del cráneo. Estas células también integran una población vulnerable al tiempo que salen del neuroectodermo; son a menudo blanco de teratógenos. Por ende, no resulta sorprendente que las anomalías craneofaciales sean defectos congénitos frecuentes (v. el Cap. 17).

Craneosquisis

En algunos casos, la bóveda craneal no se forma (**craneosquisis**) y el tejido encefálico expuesto al líquido amniótico se degenera, lo que origina **anencefalia**. La craneosquisis se debe a la falta de cierre del neuroporo anterior (Fig. 10-8 A). Los productos con este tipo de defectos craneales y cerebrales graves no pueden sobrevivir. Los niños con defectos más bien pequeños en el cráneo a través de los cuales las meninges, el tejido cerebral o ambos se hernian (**meningocele craneal** y **meningoencefalocele**, respectivamente) (Fig. 10-8 B) pueden recibir un tratamiento exitoso. En estos casos el grado de defectos neurológicos depende del daño sufrido por el tejido cerebral.

Craneosinostosis

Otra categoría importante de anomalías craneales deriva del cierre prematuro de una o más suturas. Estas anomalías se conocen en forma colectiva como **craneosinostosis**, que se presenta en 1 de cada 2 500 nacimientos y es una característica de más de 100 síndromes genéticos. La regulación del crecimiento y el cierre de las suturas no se conoce bien, pero pudiera implicar interacciones entre los límites celulares de la cresta neural y el mesodermo. Por ejemplo, las células de la cresta forman los huesos frontales, en tanto el mesodermo paraxial da origen a los huesos parietales y al mesénquima laxo de las suturas coronales. Por otra parte, las células de la cresta migran entre los huesos parietales y constituyen la primera porción de la sutura sagital. La señalización molecular en estos límites regula la proliferación y la diferenciación celulares. Por ejemplo, el gen *EFNB1* codifica a la efrina B1, un ligando de los receptores EphB, que hace que las células se repelan, una especie de actividad antiadherente importante para evitar el cierre prematuro de las suturas. Las mutaciones de pérdida de función del *EFNB1* inducen el **síndrome craneofrontonasal**, que se caracteriza por la sinostosis de la sutura coronal con hipertelorismo. La proliferación de las células de la cresta neural en los huesos frontales está regulada en parte por los factores de transcripción *MSX2* y *TWIST1*, que actúan en cooperación por vías paralelas. Las mutaciones del gen *MSX2* causan **craneosinostosis tipo Boston**, que puede afectar varias suturas, en tanto las mutaciones del gen *TWIST1* desencadenan el **síndrome de Saethre-Chotzen**, en que existen sinostosis de la sutura coronal y polidactilia.



FIGURA 10-8 A. Feto con anencefalia. Los pliegues neurales craneales no se elevan y fusionan, lo que deja abierto al neuroporo anterior. El cráneo nunca se forma y el tejido cerebral se degenera. B. Feto con meningocele. Esta anomalía, más bien frecuente, puede repararse con éxito.

Los factores de crecimiento de fibroblastos (FGF) y los receptores de los factores de crecimiento de fibroblastos (FGFR) desempeñan papeles importantes en casi todo el desarrollo esquelético. Existen muchos miembros de la familia del FGF y sus receptores. Juntos regulan

eventos celulares, entre ellos proliferación, diferenciación y migración. La señalización se encuentra mediada por sus receptores, que son **receptores transmembrana de cinasa de tirosina**, cada uno de los cuales cuenta con tres dominios extracelulares para inmunoglobulina, un segmento transmembrana y un dominio de cinasa de tirosina citoplásmico. El FGFR1 y el FGFR2 se coexpresan en las regiones preóseas y precartilaginosas, entre ellas las estructuras craneofaciales; el FGFR3 se expresa en las placas de crecimiento del cartílago de los huesos largos y en la región occipital. En general, el FGFR2 intensifica la proliferación, en tanto el FGFR1 promueve la diferenciación osteogénica; el papel del FGFR3 es incierto. Las mutaciones de estos receptores, que a menudo implican tan solo la sustitución de un aminoácido, se han vinculado con tipos específicos de **craneosinostosis** (FGFR1, FGFR2 y FGFR3) y varias formas de **displasia esquelética** (FGFR3) ([Cuadro 10-1](#)).

El aspecto del cráneo depende de las suturas que se cierran de manera prematura. El cierre temprano de la sutura sagital (57% de los casos) determina la expansión frontal y occipital, y el cráneo se vuelve alargado y estrecho (**escafocefalia**) ([Fig. 10-9](#)). El cierre prematuro de las suturas coronales (20 a 25% de los casos) da lugar a un cráneo acortado, deformidad que se denomina **braquicefalia** ([Fig. 10-10 A](#)). Si las suturas coronales sufren cierre prematuro en un solo lado el resultado es un aplanamiento asimétrico del cráneo llamado **plagiocefalia** ([Fig. 10-10 B, C](#)).

Por mucho, las causas más comunes de craneosinostosis son genéticas ([Cuadro 10-1](#)). Otras causas son deficiencia de vitamina D, exposición a teratógenos como difenilhidantoína, retinoides, ácido valproico, metotrexato y ciclofosfamida, y factores intrauterinos que limitan el crecimiento del feto, como oligohidramnios y embarazos múltiples.

Displiasias esqueléticas

La **acondroplasia (ACH)**, la variedad más frecuente de displasia esquelética (1/20 000 nacidos vivos), afecta ante todo los huesos largos ([Fig. 10-11 A](#)). Otros defectos esqueléticos son un cráneo grande (megalocefalia) con una región facial media pequeña ([Fig. 10-11 B](#)), dedos cortos y curvatura espinal acentuada. La ACH se hereda como un rasgo autosómico dominante, y 90% de los casos aparece de manera esporádica por mutaciones nuevas.

La **displasia tanatofónica** es la forma neonatal letal más frecuente de displasia esquelética (1/40 000 nacidos vivos). Existen dos tipos; ambos son autosómicos dominantes. El tipo I se caracteriza por fémures cortos y curvos, con o sin cráneo en trébol; los individuos con enfermedad tipo II tienen fémures rectos y relativamente largos, con una deformidad craneal en trébol intensa que deriva de la craneosinostosis ([Fig. 10-12](#)). Otro término para designar al cráneo de trébol es **kleeblattschädel**. Se desarrolla cuando todas las suturas muestran cierre prematuro, lo que hace que el crecimiento cerebral sea factible gracias a las fontanelas anterior y esfenoidal.

La **hipocondroplasia**, otra variedad autosómica dominante de displasia esquelética, parece ser un tipo más leve de ACH. Todos estos tipos de displasias esqueléticas tienen en común mutaciones del FGFR3, que determinan una formación anómala de hueso endocondral, de tal modo que el crecimiento de los huesos largos y la base del cráneo se afectan en gran medida.

Displasia esquelética generalizada

La **disostosis cleidocraneal** es un ejemplo de displasia generalizada de los tejidos óseos y dentales que se caracteriza por el cierre tardío de las fontanelas y la disminución de la mineralización de las suturas craneales, lo que origina prominencia (abombamiento) de los huesos frontales, parietales y occitales ([Fig. 10-13](#)). Otras estructuras esqueléticas se afectan también, y a menudo existe ausencia o subdesarrollo de las clavículas.

Cuadro 10-1 Genes relacionados con anomalías esqueléticas

Gen	Región cromosómica	Anomalía	Fenotipo
<i>FGFR1</i>	8p12	Síndrome de Pfeiffer	Craneosinostosis, primer ortejo y pulgares grandes y anchos, cráneo en trébol, hipoplasia facial
<i>FGFR2</i>	10q26	Síndrome de Pfeiffer	El mismo
		Síndrome de Apert	Craneosinostosis, hipoplasia facial, sindactilia simétrica en manos y pies
		Síndrome de Jackson-Weiss	Craneosinostosis, hipoplasia facial, anomalías de los pies, manos por lo general normales
		Síndrome de Crouzon	Craneosinostosis, hipoplasia facial, sin anomalías en pies o manos
<i>FGFR3</i>	4p16	Acondroplasia	Enanismo con extremidades cortas, hipoplasia facial
		Displasia tanatofórica (tipo I)	Fémures cortos y curvos, con o sin cráneo en trébol
		Displasia tanatofórica (tipo II)	Fémures más bien largos, cráneo con deformidad en trébol muy marcada
		Hipocondroplasia	Forma mitigada de acondroplasia, con rasgos craneofaciales normales
<i>MSX2</i>	5q35	Craneosinostosis tipo Boston	Craneosinostosis
<i>TWIST</i>	7p21	Síndrome de Saethre-Chotzen	Craneosinostosis; hipoplasia del tercio medio facial; paladar hendido, anomalías vertebrales, y de manos y pies
<i>HOXA13</i>	7p15	Síndrome mano-pie-genital	Dedos cortos y pequeños, útero didelfo, hipospadias
<i>HOXD13</i>	2q31	Polisindactilia	Dedos múltiples fusionados
<i>TBX5</i>	12q24.1	Anomalías en extremidades superiores y cardiacas	Anomalías digitales, ausencia de radio, hipoplasia ósea en extremidades, anomalías del tabique auricular y ventricular, anomalías de la conducción
<i>COLIA1 y COLIA2</i>	17q21 y 7q21	Anomalías de las extremidades, esclerótica azul	Acortamiento, arqueo e hipomineralización de huesos largos, esclerótica azul
<i>Fibrillin [FBNI]</i>	15q15-21	Síndrome de Marfan	Cara y extremidades alargadas, anomalías esternales (<i>pectus excavatum</i> y <i>carinatum</i>), dilatación y disección de la aorta ascendente, luxación del cristalino



FIGURA 10-9 Craneosinostosis que afecta la sutura sagital. **A.** Lactante con escafocefalia secundaria al cierre temprano de la sutura sagital. Obsérvese la configuración elongada y estrecha de la cabeza, con prominencia de las regiones frontal y occipital. **B, C.** Reconstrucción 3D mediante tomografía computarizada del cráneo en que se aprecia la configuración elongada y estrecha de la cabeza con abombamiento de las regiones frontal y occipital (**B**) inducida por el cierre prematuro de la sutura sagital (**C**).

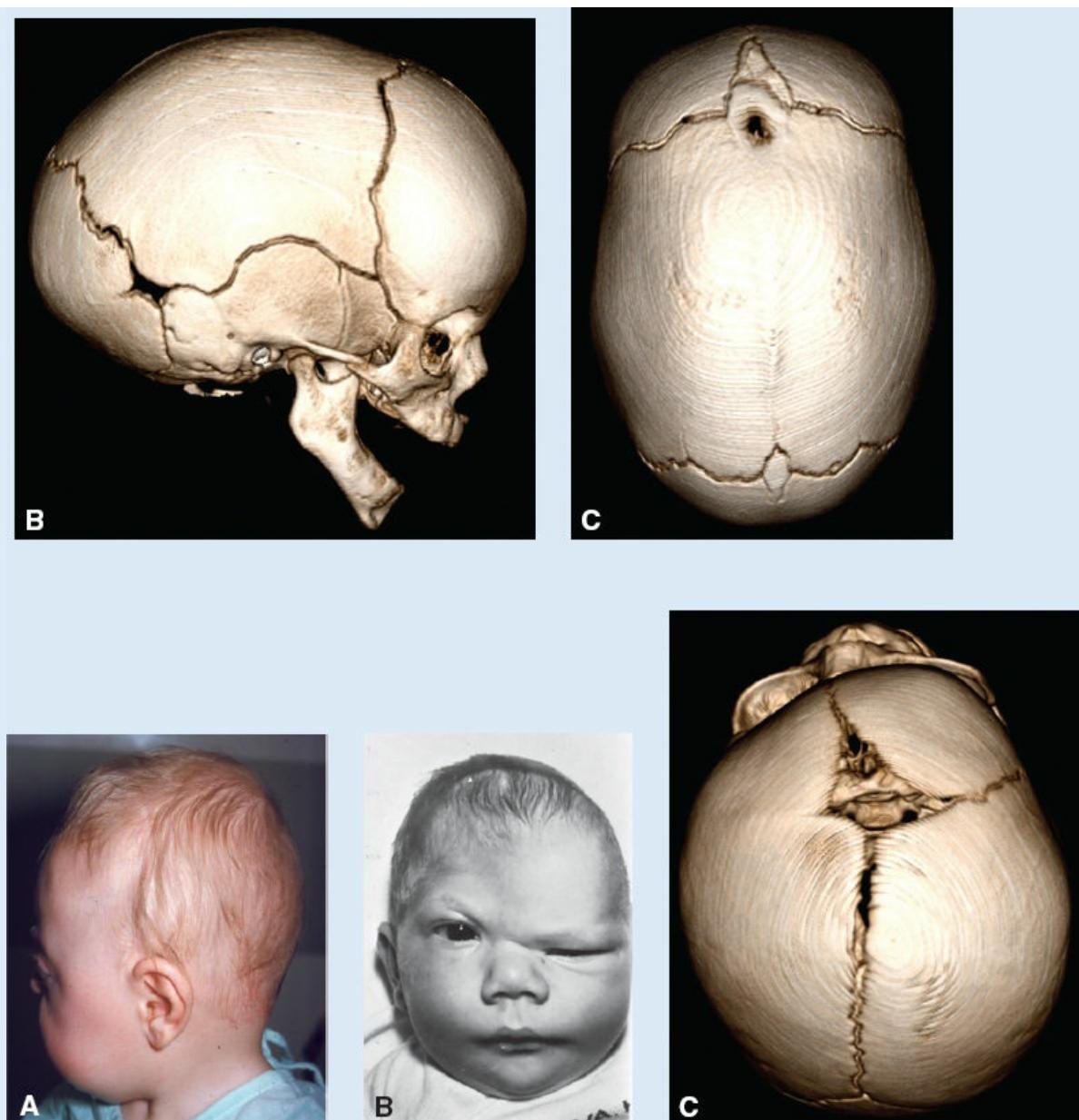


FIGURA 10-10 Craneosinostosis que afecta las suturas coronales. **A.** Lactante con braquicefalia secundaria al cierre temprano de las dos suturas coronales. Obsérvese la configuración fusiforme del cráneo, con aplanamiento de las regiones frontal y occipital. **B.** Paciente con plagiocefalia, que deriva del cierre prematuro de la sutura coronal en uno de los lados del cráneo. **C.** Reconstrucción 3D mediante tomografía computarizada del cráneo, en que se aprecia la plagiocefalia que deriva del cierre unilateral prematuro de la sutura coronal.



FIGURA 10-11 A. Niña de 9 años de edad con acondroplasia, en quien se aprecia la cabeza grande, las extremidades cortas, los dedos cortos y el abdomen protruyente. B. Vista lateral de la cabeza de la paciente, en que se observa la prominencia de la región frontal y la hipoplasia del macizo facial medio.



FIGURA 10-12 Paciente con cráneo en trébol, característico del enanismo tanatofórico o tipo II. La

configuración del cráneo es consecuencia del crecimiento anómalo de su base, inducida por una mutación del *FGFR3*, seguida por craneosinostosis. A menudo se encuentran implicadas las suturas sagital, coronal y lambdoidea.



FIGURA 10-13 Lactante con disostosis cleidocraneal con displasias esqueléticas generalizadas. Una característica de este trastorno es el cierre tardío de las fontanelas y la disminución de la mineralización en las suturas craneales, de tal modo que la cabeza parece de mayor tamaño debido a la prominencia de los huesos frontal, parietal y occipital. Otras partes del esqueleto se afectan también y, a menudo, las clavículas muestran subdesarrollo o están ausentes, como en este caso.

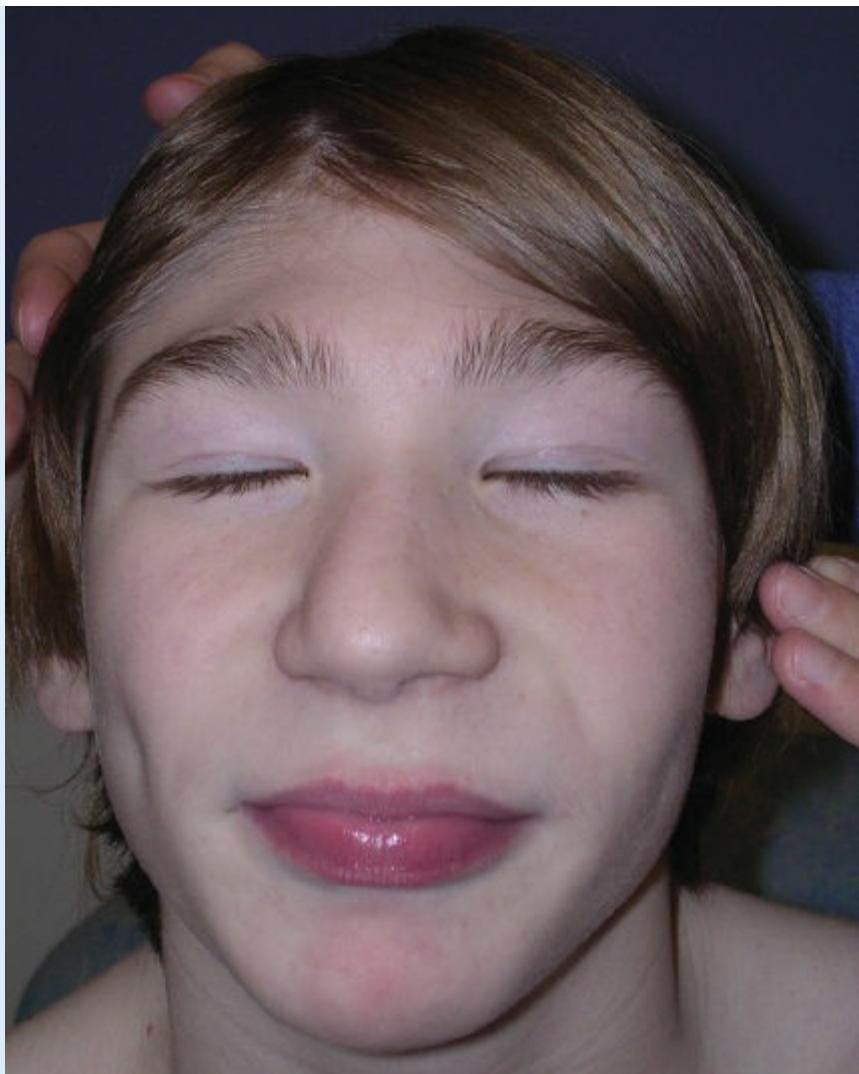


FIGURA 10-14 Paciente con microcefalia en el que se aprecia el tamaño pequeño de la cabeza, que deriva del hecho de que el encéfalo no creció hasta alcanzar su tamaño normal. Una causa de esta anomalía es la exposición al alcohol *in utero*. En casi todos los casos la microcefalia se relaciona con discapacidad intelectual relevante.

Acromegalia

La **acromegalia** se debe al hiperpituitarismo congénito y a la síntesis excesiva de hormona del crecimiento. Se caracteriza por un crecimiento desproporcionado de cara, manos y pies. En ocasiones induce un crecimiento excesivo y gigantismo más simétricos.

Microcefalia

La **microcefalia** suele ser una anomalía en la que el cerebro no se desarrolla y, como consecuencia de ello, el cráneo no se expande (Fig. 10-14). Muchos niños con microcefalia cursan con discapacidad intelectual profunda.

■ VÉRTEBRAS Y COLUMNA VERTEBRAL

Las vértebras se forman a partir de las porciones del esclerotoma de los somitas,

que derivan del mesodermo paraxial (Fig. 10-15 A). Una vértebra típica está constituida por un **arco**, un **foramen** o agujero (a través del cual pasa la médula espinal) y un **cuerpo vertebral**, **apófisis transversas** y, por lo general, una **apófisis espinosa** (Fig. 10-15 B). Durante la cuarta semana las células del esclerotoma migran en torno a la médula espinal y la notocorda para mezclarse con células del somita en el lado opuesto del tubo neural (Fig. 10-15 A). Al tiempo que el desarrollo avanza, la porción del esclerotoma de cada somita también experimenta un proceso denominado **resegmentación**. Esta ocurre cuando la mitad caudal de cada esclerotoma crece y se fusiona con la mitad cefálica del esclerotoma subyacente (*flechas* en la Fig. 10-16 A, B). Así, cada vértebra se integra a partir de la combinación de la mitad caudal de un somita y la mitad craneal de su vecino. Como consecuencia de este proceso, los músculos que derivan de la región del miotoma de cada somita quedan unidos a dos somitas adyacentes pasando por encima de los discos intervertebrales, por lo que pueden mover así la columna vertebral. La definición del patrón de la configuración de las distintas vértebras está regulada por los genes *HOX*.

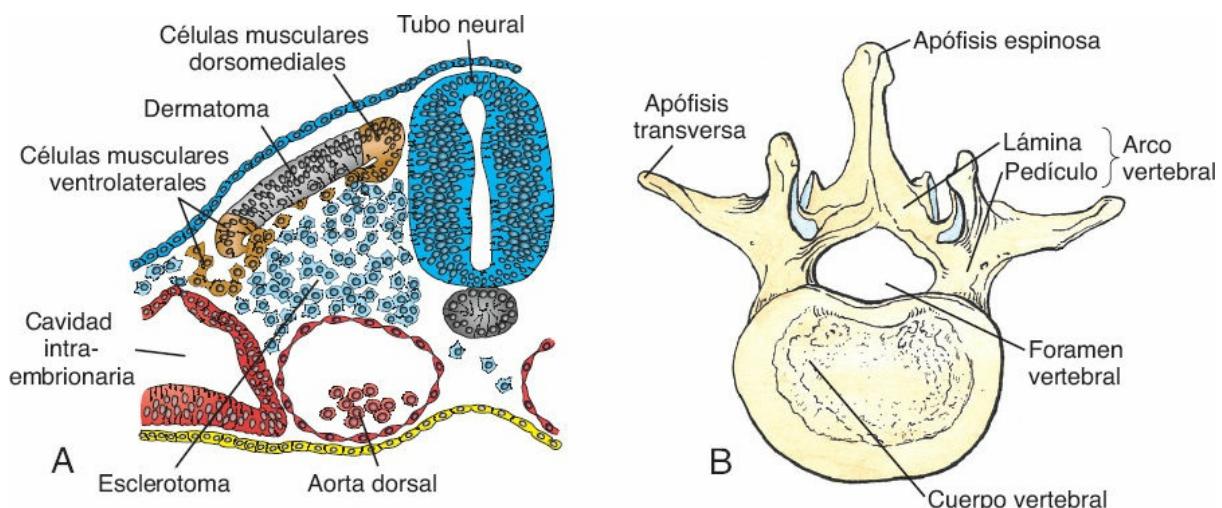


FIGURA 10-15 A. Corte transversal en que se aprecian las regiones en desarrollo de un somita. Las células del esclerotoma se están dispersando para migrar en torno al tubo neural y la notocorda, con el fin de contribuir a la formación vertebral. B. Ejemplo de una vértebra tipo, en que se señalan sus distintos componentes.

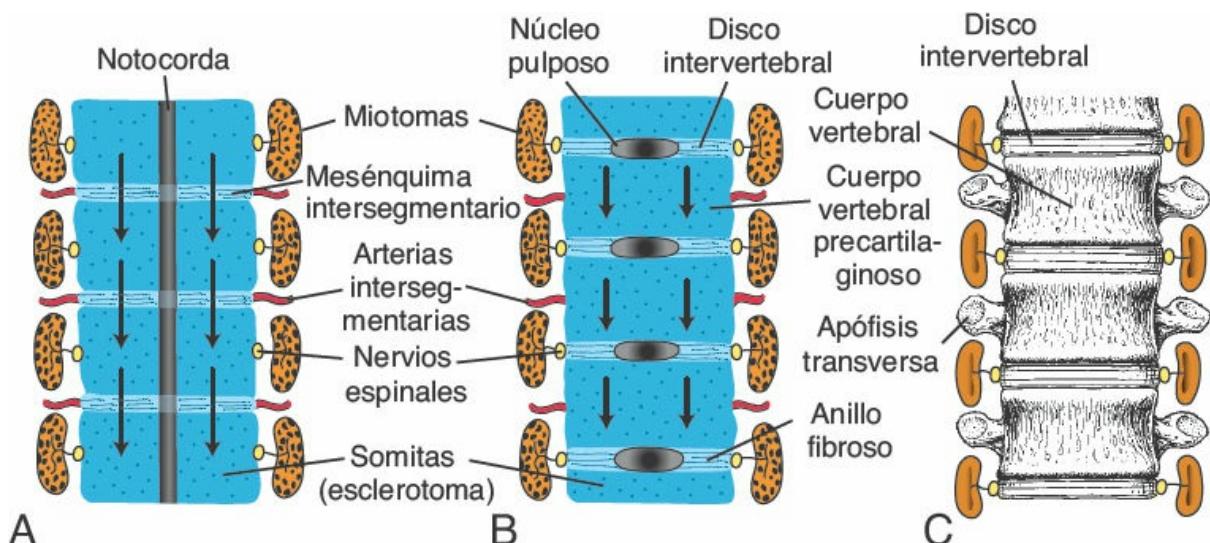


FIGURA 10-16 Formación de la columna vertebral en distintas fases del desarrollo. **A.** En la cuarta semana del desarrollo los segmentos del esclerotoma están separados por tejido intersegmentario menos denso. Obsérvese la posición de los miotomas, las arterias intersegmentarias y los nervios segmentarios. **B.** Proliferación de la mitad caudal de un esclerotoma, que progresó hacia el mesénquima intersegmentario y la mitad craneal del esclerotoma subyacente (*flechas*). Obsérvese el aspecto de los discos intervertebrales. **C.** Las vértebras son formadas por la mitad superior y la inferior de dos esclerotomas adyacentes, así como por el tejido intersegmentario. Los miotomas forman puentes sobre los discos intervertebrales y, de ese modo, pueden mover la columna vertebral.

Las células mesenquimatosas ubicadas entre las regiones cefálica y caudal del segmento original del esclerotoma no proliferan sino que ocupan el espacio entre dos cuerpos vertebrales precartilaginosos. De este modo contribuyen a la formación del **disco intervertebral** (Fig. 10-16 *B*). Si bien la notocorda involuciona por completo en la región de los cuerpos vertebrales, persiste y crece en la zona del disco intervertebral. Ahí contribuye al **núcleo pulposo**, que más tarde queda circundado por las fibras periféricas del **anillo fibroso**. Unidas, estas dos estructuras constituyen el **disco intervertebral** (Fig. 10-16 *C*).

La resegmentación de los esclerotomas para crear las vértebras definitivas hace que los miotomas formen puentes sobre los discos intervertebrales y esta alteración determina su capacidad para mover la columna (Fig. 10-16 *C*). Por esta misma causa las arterias intersegmentarias, que se ubican al inicio entre los esclerotomas, transcurren entonces sobre la región media de los cuerpos vertebrales. A pesar de esto, los nervios espinales quedan cerca de los discos intervertebrales y salen de la columna vertebral por los forámenes intervertebrales.

Al tiempo que se forman las vértebras, se establecen dos **curvaturas primarias** en la columna: la **curvatura torácica** y la **sacra**. Más adelante se definen dos curvaturas secundarias: la **curvatura cervical**, al tiempo que el lactante aprende a sostener su cabeza erguida, y la **curvatura lumbar**, que se forma cuando aquél aprende a caminar.

Correlaciones clínicas

Defectos vertebrales

El proceso de formación y reacomodo de los esclerotomas segmentarios en vértebras definitivas es complejo, y es bastante común que dos vértebras adyacentes experimenten fusión asimétrica o falte la mitad de una vértebra, lo que da origen a una **escoliosis (curvatura lateral de la columna)**. De igual modo, el número de vértebras a menudo es superior o inferior a la norma. En la **secuencia de Klippel-Feil** las vértebras cervicales se fusionan, lo que limita su movilidad y acorta el cuello.

Uno de los defectos vertebrales más graves es consecuencia de la fusión imperfecta o la falta de fusión de los arcos vertebrales. Una anomalía de este tipo, conocida como **hendidura vertebral (espina bífida)**, puede afectar tan solo los arcos vertebrales óseos y respetar la médula espinal. En estos casos el defecto óseo está cubierto por piel y no se desarrollan defectos neurológicos (**espina bífida oculta**). Una anomalía más grave es la **espina bífida quística**, en que el tubo neural no se cierra, los arcos vertebrales no se forman y el tejido neural queda expuesto. Cualquier defecto neurológico depende del nivel y la extensión de la lesión (Fig. 10-17). Este defecto, que se identifica en 1 de cada 2 500 nacimientos, puede prevenirse en muchos casos mediante la administración de ácido fólico a la mujer antes de la concepción (v. el Cap. 6, p. 79). La espina bífida puede detectarse antes del nacimiento mediante ultrasonido, y si existe exposición del tejido neural la amniocentesis permite detectar niveles altos de α -fetoproteína en el líquido amniótico (v. distintos tipos de espina bífida en la Fig. 6-7, p. 79).

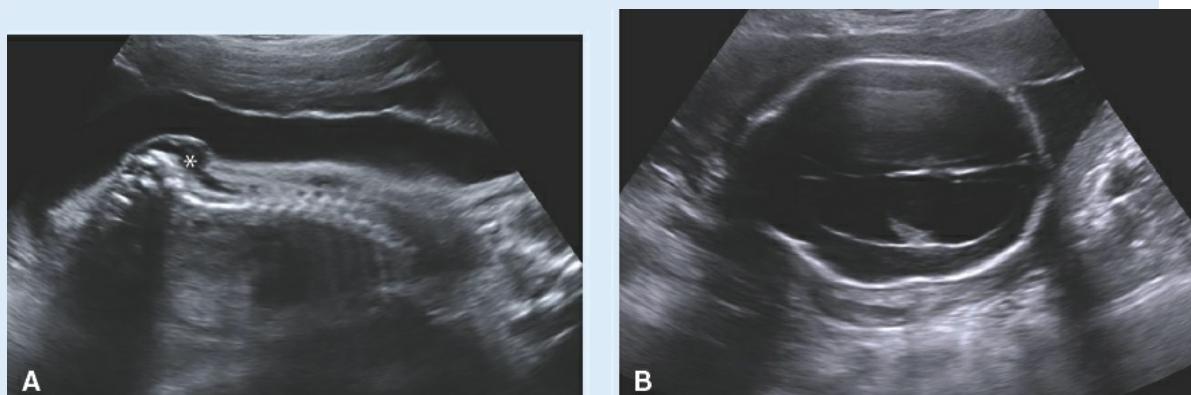


FIGURA 10-17 A. Imagen de ultrasonido de un feto de 26 semanas, con espina bífida en la región lumbosacra (asterisco). B. Estudio de ultrasonido en que se aprecia el cráneo de un feto de 26 semanas de gestación que presenta espina bífida. Debido a la configuración del cráneo la imagen se denomina “signo del limón”, y es propia de ciertos casos de este tipo, como consecuencia de la tracción caudal que sufre el cerebro, que modifica la configuración de la cabeza (v. malformación de Arnold-Chiari, p. 323).

■ COSTILLAS Y ESTERNÓN

La porción ósea de cada costilla deriva de las células del esclerotoma que permanecen en el mesodermo paraxial y crecen a partir de las apófisis costales de las vértebras torácicas. Los cartílagos costales son formados por células del esclerotoma que migran más allá de la **frontera somática lateral** hasta el mesodermo de la placa lateral adyacente (v. en el Cap. 11 una descripción de la frontera somática lateral). El esternón se desarrolla de manera independiente en la capa parietal del mesodermo de la placa lateral en la pared ventral del cuerpo. Se forman dos bandas esternales en la capa parietal (somática) del mesodermo de la placa lateral a cada lado de la línea media, y más adelante se fusionan para

constituir moldes cartilaginosos del manubrio, los segmentos del cuerpo y el apéndice xifoides del esternón.

Correlaciones clínicas

Defectos costales

En ocasiones se forman costillas adicionales, por lo general en las regiones lumbar o cervical. Las **costillas cervicales** se observan en cerca de 1% de la población y suelen encontrarse articuladas con la séptima vértebra cervical. Debido a su ubicación este tipo de costilla puede presionar el plexo braquial o la arteria subclavia, lo que origina distintos grados de anestesia en la extremidad.

Defectos esternales

La **hendidura esternal** es un defecto poco frecuente y puede ser completo o afectar cualquiera de los extremos del esternón. Los órganos torácicos se encuentran tan solo cubiertos por piel y tejido blando. El defecto surge si las bandas esternales no crecen hasta unirse en la línea media. También se identifican **centros de osificación hipoplásicos** y **fusión prematura de segmentos esternales**, en particular en recién nacidos con defectos cardíacos congénitos (20 a 50%). Se desarrollan centros de osificación múltiples en el manubrio en 6 a 20% de todos los niños, pero son en particular comunes en aquellos con síndrome de Down.

Pectus excavatum es la denominación que se da a la depresión esternal con convexidad posterior. **Pectus carinatum** se refiere al aplanamiento bilateral del tórax con proyección anterior del esternón. La proyección del esternón define un aspecto semejante a la quilla de un barco. Los dos defectos pueden derivar de anomalías del cierre de la pared ventral del cuerpo, o de la formación de los cartílagos costales y el esternón.

RESUMEN

El sistema esquelético se desarrolla a partir del mesénquima, que deriva de la capa germinal mesodérmica y de la cresta neural. Algunos huesos, como los planos del cráneo, presentan **osificación intramembranosa**; esto es, las células mesenquimatosas se transforman de modo directo en osteoblastos ([Fig. 10-2](#)). En la mayor parte de los huesos, como los largos de las extremidades, el mesénquima se condensa y forma moldes de cartílago hialino de los huesos ([Fig. 10-3](#)). Aparecen centros de osificación en estos moldes cartilaginosos y el hueso se forma de manera gradual mediante **osificación endocondral**.

El cráneo está constituido por el **neurocráneo** y el **viscerocráneo** (cara). El neurocráneo incluye una **porción membranosa**, que forma la bóveda craneal, y una porción cartilaginosa, el **condrocráneo**, que da origen a la base del cráneo.

Las células de la cresta neural forman la cara, parte de la bóveda craneal y la porción precordal del condrocráneo (la región que se ubica en un sitio rostral a la glándula hipófisis). El mesodermo paraxial constituye el resto del cráneo.

La **columna vertebral** y las **costillas** se desarrollan a partir de los compartimientos del **esclerotoma** de los **somitostomos**, y el **esternón deriva del mesodermo de la pared ventral del cuerpo**. Una vértebra definitiva se forma a partir de la condensación de la mitad caudal de un esclerotoma y su fusión con la mitad craneal del esclerotoma subyacente ([Fig. 10-16](#)).

Entre las muchas anomalías del sistema esquelético están los defectos vertebrales (espina bífida), craneales (craneosquisis y craneosinostosis) y faciales (paladar hendido). Las malformaciones mayores de las extremidades son raras, pero los defectos del radio y los dedos a menudo se vinculan con otras anomalías (**síndromes**).

■ Problemas a resolver

1. ¿Por qué son importantes las suturas craneales? ¿Están implicadas en alguna anomalía?
2. Explique el origen de la escoliosis como una anomalía vertebral. ¿Qué genes pudieran estar implicados en su desarrollo?



11

Sistema muscular

Excepto por algunos tejidos de músculo liso (v. la p. 164), el sistema muscular se desarrolla a partir de la capa germinal mesodérmica y está integrado por **músculo esquelético, liso y cardiaco**. El músculo esquelético deriva del **mesodermo paraxial**, que forma somitas desde la región occipital hasta la sacra, así como los somitómeros en la cabeza. El músculo liso se diferencia a partir del **mesodermo visceral (esplácnico)** que rodea al intestino y sus derivados, y del ectodermo (músculos pupilares; de las glándulas mamarias y de las glándulas sudoríparas). El músculo cardiaco se forma a partir del **mesodermo visceral (esplácnico)** que circunda al tubo cardiaco.

■ MUSCULATURA ESQUELÉTICA ESTRIADA

La musculatura de la cabeza (v. el Cap. 17) se desarrolla a partir de siete **somitómeros** que son verticilos —parcialmente segmentados— de células mesenquimales derivadas del mesodermo paraxial (v. el Cap. 6, p. 80). La musculatura del esqueleto axial, la pared corporal y las extremidades derivan de los **somitas**, que aparecen primero como somitómeros y se extienden desde la región occipital hasta la cola. Inmediatamente luego de la segmentación estos somitómeros pasan por un proceso de **epitelización** y dan origen a una “esfera” de células epiteliales, en cuyo centro se identifica una cavidad pequeña (Fig. 11-1 A). La región ventral de cada somita adquiere de nuevo características mesenquimatosas y genera el **esclerotoma** (Fig. 11-1 B-D), constituido por las células formadoras de hueso que dan origen a las vértebras y las costillas. Las células en la región superior del somita crean el dermatoma y dos regiones formadoras de de músculos, localizadas en los labios (o márgenes) ventro laterales (LVL) y dorsomediales (LDM), respectivamente (Fig. 11-1 B). Células procedentes de estas dos áreas migran y proliferan para producir células musculares en un sitio ventral al **dermatoma**, y establecen el **dermomiotoma** (Figs. 11-1 B, C y 11-2). Algunas células de la región LVL también migran hacia la capa parietal adyacente del mesodermo de la placa lateral (Fig. 11-1 B). En ese sitio forman los músculos **infrahioides, de la pared abdominal** (recto del abdomen, oblicuos interno y externo, transverso del abdomen) y de las **extremidades**. Las células que permanecen en el miotoma forman los **músculos**

de la espalda, la cintura escapular y los intercostales ([Cuadro 11-1, p. 162](#)).

En un principio existe un límite bien definido entre cada somita y la capa parietal del mesodermo de la placa lateral, que se denomina **frontera somática lateral** ([Fig. 11-1 B](#)). Esta frontera separa dos dominios mesodérmicos en el embrión:

1. El **dominio primaxial**, que comprende la región que circunda al tubo neural y sólo contiene células derivadas de los somitas (mesodermo paraxial)
2. El **dominio abaxial**, conformado por la capa parietal del mesodermo de la placa lateral unido a las células somíticas que migraron y cruzaron la frontera somática lateral

Los miocitos que cruzan esta frontera (los provenientes del extremo LVL del miotoma) e ingresan al mesodermo de la placa lateral constituyen a los precursores de las células musculares **abaxiales** y muchas de las señales de diferenciación que reciben proceden del mesodermo de la placa lateral ([Fig. 11-3](#)); los que permanecen en el mesodermo paraxial sin cruzar la frontera (las células LVL remanentes y todas las LDM) integran a los precursores de las células musculares **primaxiales** y gran parte de las señales de desarrollo que reciben derivan del tubo neural y la notocorda ([Fig. 11-3](#)). De manera independiente a su dominio, **cada miotoma está inervado por los nervios raquídeos derivados del mismo segmento que las células musculares**.

La frontera somática lateral determina el límite entre la dermis que deriva de los dermatomas en la espalda, y la dermis que se integra a partir del mesodermo de la placa lateral en la pared corporal. También define un límite para el desarrollo de las costillas, de modo tal que los componentes óseos de cada costilla derivan de las células del esclerotoma primaxial, y los componentes cartilaginosos correspondientes que se articulan con el esternón lo hacen de las células del esclerotoma que migran más allá de la frontera somática lateral (células abaxiales).

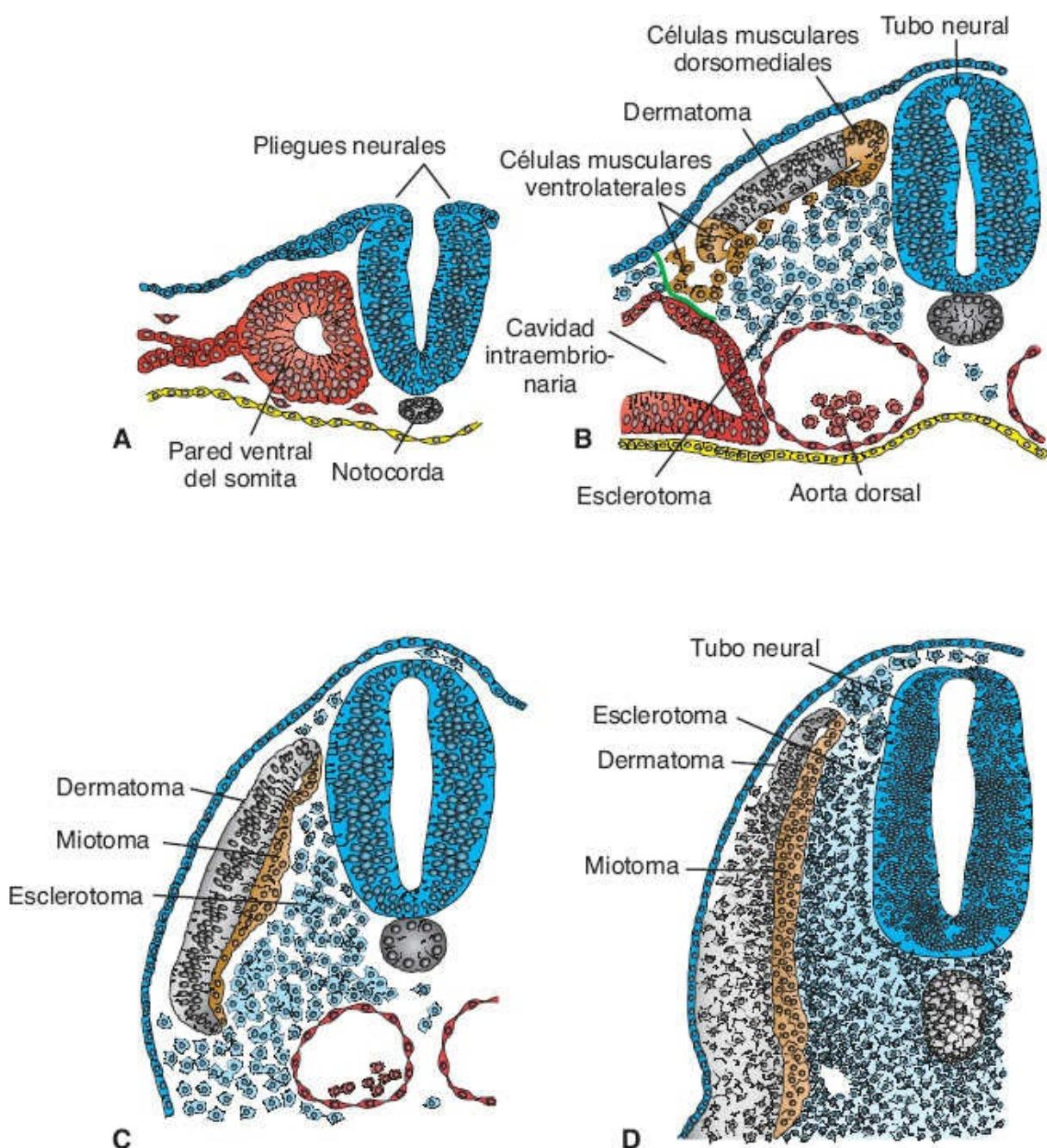


FIGURA 11-1 Esquemas de cortes transversales que muestran las fases de desarrollo del somita. **A.** Las células del mesodermo se epitelizan y se disponen en torno a un lumen pequeño. **B.** Las células de las paredes ventral y medial del somita pierden sus rasgos epiteliales y migran en torno al tubo neural y la notocorda, en tanto otras se dirigen hacia la capa parietal del mesodermo de la placa lateral. En conjunto estas células constituyen el esclerotoma. Las células en las regiones dorsomedial (LDM) y ventrolateral (LVL) del somita forman a los precursores de los miocitos. Las células de ambas regiones migran por delante del dermatoma para formar el dermomiotoma. Las células LVL también migran hacia la capa parietal del mesodermo de la placa lateral, más allá de la frontera somática lateral (*línea verde*). Juntas, las células somíticas y las del mesodermo de la placa lateral, constituyen el dominio del mesodermo abaxial, en tanto el dominio del mesodermo primaxial sólo contiene células somíticas (mesodermo paraxial). **C.** Las células del dermatoma y los miocitos que se asocian con ellas integran un dermomiotoma. **D.** El dermomiotoma comienza a diferenciarse. Las células del miotoma contribuyen a la formación de los músculos primaxiales y las células del dermatoma dan origen a la dermis de la espalda.

■ INERVACIÓN DE LOS MÚSCULOS DEL ESQUELETO AXIAL

La **nueva descripción** del desarrollo muscular, que se caracteriza por los dominios primariales y abaxiales, difiere del concepto previo de las epímeras (músculos de la espalda) y las hipómeras (músculos de las extremidades y de la pared del cuerpo), que se basaba en una definición funcional de la inervación: los músculos epiméricos estaban inervados por las ramas primarias dorsales y los músculos hipoméricos por las ramas primarias ventrales. La nueva descripción toma como base el **origen embrionario** real de las células musculares a partir de dos poblaciones distintas de precursores de miocitos, las células abaxiales y las primariales, y no su inervación. La descripción no niega el hecho de que los **músculos epaxiales** (por encima del eje; **músculos de la espalda**) están inervados por las ramas primarias dorsales, mientras que los **músculos hipaxiales** (por debajo del eje; **de la pared corporal y las extremidades**) están inervados por las ramas primarias ventrales (Fig. 11-4).

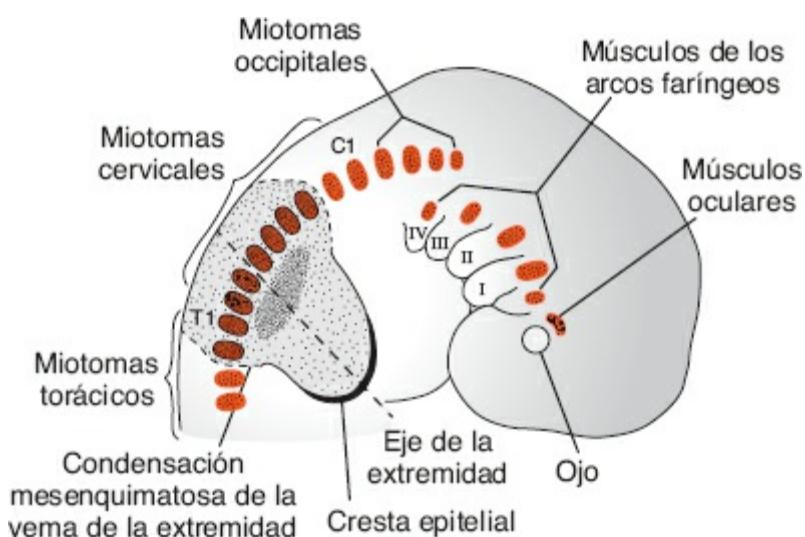


FIGURA 11-2 Dibujo que muestra la musculatura de la cabeza y el cuello, derivada de los somítómeros y los miotomas que se forman en dirección caudal a partir de la región occipital, en un embrión de 7 semanas.

Cuadro 11-1 | Origen de los músculos a partir de los precursores abaxiales y primariales

	Primariales	Abaxiales
Región cervical	Escalenos Geniohoideo Prevertebrales	Infrahioideos
Región toracoabdominal	Intercostales	Pectorales mayor y menor Oblicuo externo Oblicuo interno

		Transverso del abdomen Esternales Recto del abdomen Diafragma pélvico
Extremidad superior	Romboides Elevador de la escápula Dorsal ancho	Músculos distales de las extremidades
Extremidad inferior^a		Todos los músculos de la extremidad inferior

^a No se ha identificado el origen preciso de los músculos de la región pélvica y la extremidad inferior; no obstante, la mayor parte de ellos (si no todos) es de origen abaxial.

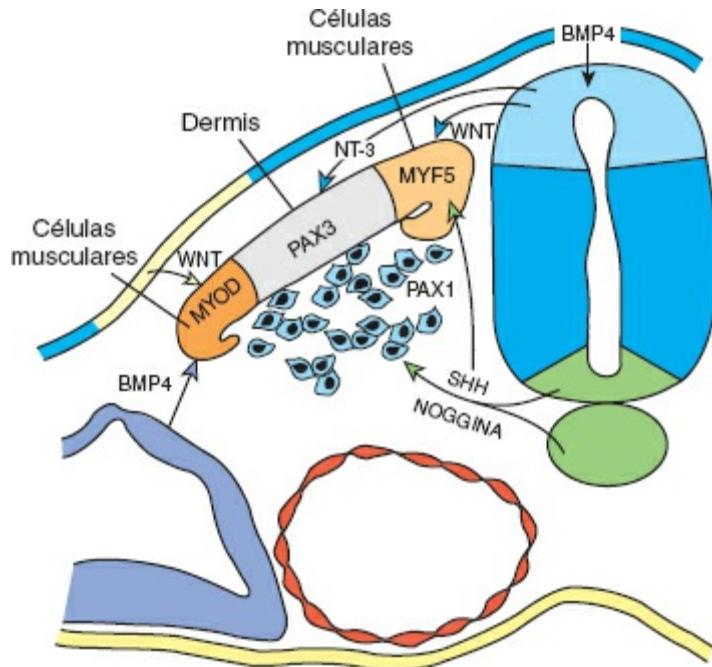


FIGURA 11-3 Patrones de expresión de los genes que regulan la diferenciación de los somitas. Las proteínas *Sonic hedgehog* y *noggin*, secretadas por la notocorda y la placa basal del tubo neural, inducen a la región ventral del somita a integrar el esclerotoma y expresar *PAX1* que, a su vez, controla la condrogénesis y la formación de vértebras. La WNT y las concentraciones bajas de SHH sintetizadas por el tubo neural dorsal activan a *PAX3*, que delimita el dermatoma. Las proteínas WNT también inducen a la región dorsomedial (LDM) del somita para formar células precursoras musculares y expresar el gen *MYF5*, específico del músculo. La región dermatómica del somita es inducida para convertirse en dermis por la neurotrofina 3 (NT-3), que secreta el tubo neural dorsal. La acción combinada de las proteínas activadoras WNT y la proteína tipo 4 morfogenética ósea (BMP4) de tipo inhibitor activa la expresión de *MyoD* en la región LVL para que crear un segundo grupo de precursores de miocitos.

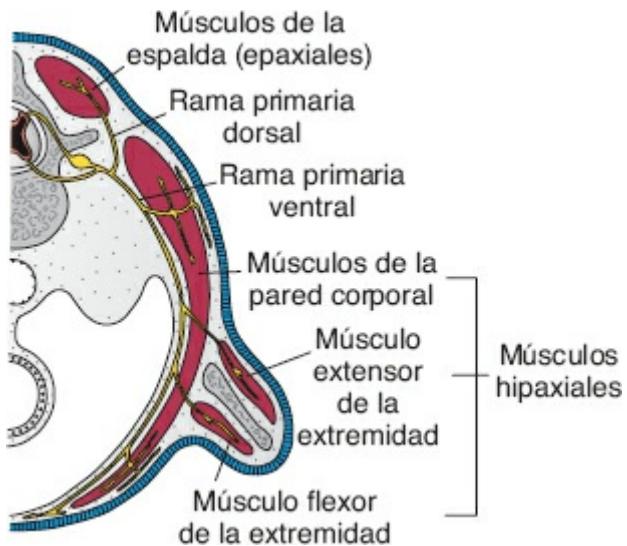


FIGURA 11-4 Corte transversal por la mitad del cuerpo de un embrión, que muestra la inervación de la musculatura en desarrollo. Los músculos epaxiales (músculos verdaderos de la espalda) son inervados por las ramas primarias dorsales (posteriores). Los músculos hipaxiales (extremidades y pared corporal) reciben inervación de las ramas primarias ventrales (anteriores).

■ MÚSCULO ESQUELÉTICO Y TENDONES

Durante la diferenciación las células precursoras, los **mioblastos**, se fusionan para formar largas fibras musculares multinucleadas. Pronto aparecen miofibrillas en su citoplasma y para el final del tercer mes se distinguen las estriaciones típicas del músculo esquelético. Un proceso similar ocurre en los siete somítómeros de la región craneal en posición rostral a los somitas occipitales. Sin embargo, los somítómeros nunca se segregan para formar regiones segmentarias reconocibles de esclerotoma y dermomiotoma antes de su diferenciación. Los **tendones** para el anclaje muscular al hueso derivan de las células del esclerotoma ubicadas en adyacencia a los miotomas en los bordes anterior y posterior de los somitas. El factor de transcripción **SCLERAXIS** regula el desarrollo de los tendones.

■ REGULACIÓN MOLECULAR DEL DESARROLLO MUSCULAR

Los genes que regulan el desarrollo muscular se identificaron en fecha reciente. La proteína morfogenética ósea 4 (BMP4) y quizás factores de crecimiento de fibroblastos provenientes del mesodermo de la placa lateral, junto con proteínas WNT del ectodermo adyacente, emiten señales para que las células LVL del dermomiotoma expresen el gen *MyoD*, específico del músculo (Fig. 11-3). La BMP4, que secretan las células del ectodermo, induce la síntesis de proteínas WNT en la región dorsal del tubo neural, en el mismo periodo en que llegan a las células LDM de dermomiotoma concentraciones bajas de la proteína *Sonic*

hedgehog, secretada por la notocorda y la placa basal del tubo neural. Juntas, estas proteínas inducen la expresión de los genes *MYF5* y *MyoD* en estas células (obsérvese que la SHH no participa en la determinación de las células LVL). Tanto *MyoD* como *MYF5* codifican a miembros de una familia de factores de transcripción denominados **factores reguladores miogénicos**, y este grupo de genes participa en la activación de vías para el desarrollo muscular.

■ DESARROLLO DE PATRONES MUSCULARES

Los patrones para la formación de los músculos son controlados por el tejido conectivo al cual migran los mioblastos. En la región de la cabeza estos tejidos conectivos derivan de **células de la cresta neural**; en las regiones cervical y occipital se diferencian a partir del **mesodermo somítico**, y en la pared corporal y las extremidades se originan de la **capa parietal del mesodermo de la placa lateral**.

■ MUSCULATURA DE LA CABEZA

Todos los músculos voluntarios de la región de la cabeza derivan del mesodermo paraxial (somitómeros y somitas), incluida la musculatura de la lengua, los ojos (excepto la del iris, que se deriva del ectodermo de la copa óptica) y la relacionada con los arcos faríngeos (viscerales; [Cuadro 11-2](#), p. 164 y [Fig. 11-2](#)). Los patrones de formación de los músculos de la cabeza están controlados por elementos del tejido conectivo derivados de las células de la cresta neural.

■ MUSCULATURA DE LAS EXTREMIDADES

Los primeros indicios de aparición de musculatura en las extremidades se observan en la séptima semana de desarrollo por la condensación de mesénquima cerca de la base de las yemas de las extremidades ([Fig. 11-2](#)). El mesénquima deriva de las precursoras de las células musculares provenientes de los somitas, que migran hacia la yema de la extremidad para constituir los músculos. Al igual que en otras regiones, el tejido conectivo determina el patrón de formación de los músculos, y este tejido proviene de la capa parietal del mesodermo de la placa lateral, que también da origen a los huesos de la extremidad (v. el [Cap. 12](#)).

Cuadro 11-2 Origen de los músculos craneofaciales

Origen mesodérmico	Músculos	Inervación
Somitómeros 1 y 2	Rectos superior, medial, inferior, oblicuo inferior	Motor ocular común

		(III)
Somitómero 3	Oblicuo superior	Troclear (IV)
Somitómero 4	Músculos para el cierre de la mandíbula	Trigémino (V)
Somitómero 5	Recto lateral	Abducens (VI)
Somitómero 6	Músculos para la apertura de la mandíbula, otros del segundo arco branquial	Facial (VII)
Somitómero 7	Estilofaríngeo	Glosofaríngeo (IX)
Somitas 1 y 2	Laríngeos intrínsecos	Vago (X)
Somitas 2-5 ^a	Lingua	Hipogloso (XII)

^a Los somitas 2 a 5 constituyen el grupo occipital (el somita 1 se degenera casi por completo).

■ MÚSCULO CARDIACO

El músculo cardíaco se desarrolla a partir del mesodermo visceral que rodea al tubo endotelial del corazón. Los mioblastos se adhieren entre sí mediante uniones especiales que más tarde se convierten en **discos intercalares**. Las miofibrillas se desarrollan igual que en el músculo esquelético, pero los mioblastos no se fusionan. Al avanzar el desarrollo pueden observarse algunos haces especiales de células musculares, con miofibrillas de distribución irregular. Estos haces, las **fibras de Purkinje**, conforman el sistema conductor del corazón.

■ MÚSCULO LISO

El músculo liso de la aorta dorsal y las grandes arterias deriva del mesodermo de la placa lateral y las células de la cresta neural. En las arterias coronarias el músculo liso se forma a partir de las células proepicárdicas (v. el Cap. 13) y las células de la cresta neural (segmentos proximales). El músculo liso de la pared intestinal y sus derivados es un producto de la capa visceral del mesodermo de la placa lateral que circunda estas estructuras. Sólo los músculos del esfínter y dilatadores de la pupila, a la vez que el tejido muscular de las glándulas mamarias y las sudoríparas derivan del ectodermo.

El **factor de respuesta sérico** (*serum response factor*, SRF) es un factor de transcripción responsable de la diferenciación de las células de músculo liso. Este factor sufre regulación positiva por efecto de factores de crecimiento que utilizan vías de fosforilación mediada por cinasas. La **miocardina** y los **factores de transcripción relacionados con la miocardina** (MRTF) actúan entonces como coactivadores para potenciar la actividad del SRF, con lo que desencadenan la cascada genética responsable del desarrollo del músculo liso.

Correlaciones clínicas

La ausencia parcial o total de un músculo es frecuente y no suele ser debilitante. Algunos ejemplos son la ausencia parcial o completa del palmar largo, el serrato anterior o el cuadrado femoral. Una anomalía más grave se denomina **secuencia de Poland**, que afecta a 1 de cada 20 000 individuos y se caracteriza por la ausencia total del pectoral menor y parcial del pectoral mayor (en general, el vientre esternal; Fig. 11-5). El pezón y la areola no se forman o están desplazados y a menudo existen anomalías digitales (sindactilia [fusión de los dedos] y braquidactilia [acortamiento de los dedos]) en el lado afectado. La naturaleza desfigurante de las anomalías puede representar un problema, en especial en las mujeres, en relación con el desarrollo mamario.

Al cuadro generado por la ausencia parcial o total de la musculatura abdominal se le denomina **síndrome de abdomen en ciruela pasa** (Fig. 11-6). Por lo general, la pared abdominal es tan delgada que los órganos se observan a simple vista y se palpan con facilidad. La anomalía en ocasiones se acompaña de malformaciones de las vías urinarias y la vejiga, incluida la obstrucción uretral. Estas anomalías provocan acumulación de líquido con distensión abdominal secundaria, y su consecuencia es la atrofia de los músculos abdominales.



FIGURA 11-5 Secuencia de Poland. Hay ausencia de pectoral menor y de una porción del pectoral mayor en el lado izquierdo del paciente. Obsérvese el desplazamiento del pezón y la areola.

El concepto **distrofia muscular** hace referencia a un grupo de trastornos musculares hereditarios que inducen desgaste muscular progresivo y debilidad. Existe un gran número de enfermedades de este tipo, con la **distrofia muscular de Duchenne (DMD)** como la más común (1 de cada 4 000 varones nacidos vivos). El trastorno se hereda con un patrón **recesivo ligado al X**, de modo que los varones se ven afectados con mucha mayor frecuencia que las mujeres. Tanto la DMD como la **distrofia muscular de Becker (DMB)** se deben a mutaciones del gen de **distrofina** en el cromosoma X. Sin embargo, en la DMD no se sintetiza distrofina funcional, por lo que la enfermedad es mucho más intensa y tiene un inicio más temprano (< 5 años de edad, en comparación con los 8 a 25 años en que se presenta la DMB). La distrofina es una proteína citoplasmática que forma una parte del complejo proteico que une al citoesqueleto con la matriz extracelular.



FIGURA 11-6 Síndrome de abdomen en ciruela pasa: abdomen laxo por la atrofia de la musculatura de la pared abdominal.

RESUMEN

La **mayor parte** de los músculos deriva del **mesodermo**. Los músculos esqueléticos se originan a partir del mesodermo paraxial, que incluye (1) **somitas**, que dan origen a los músculos del esqueleto axial, la pared corporal y las extremidades, y (2) **somitómeros**, que forman los músculos de la cabeza. Las células progenitoras de los tejidos musculares provienen de los bordes (labios) ventrolateral (LVL) y dorsomedial (LDM) del dermomiotoma prospectivo. Las células de ambas regiones contribuyen a la formación del miotoma. Algunas células del LVL también migran más allá de la **frontera somática lateral** hacia la capa parietal del mesodermo de la placa lateral. Esta frontera o borde separa dos dominios mesodérmicos del embrión: (1) el **dominio primaxial**, que circunda al tubo neural y contiene únicamente células derivadas de los somitas (mesodermo paraxial), y (2) el **dominio abaxial**, constituido por la capa parietal del mesodermo de la placa lateral combinado con células derivadas de los somitas que migran más allá de la frontera hasta alcanzar esta región (Fig. 11-1). Las células precursoras de los músculos abaxiales se diferencian para constituir los **músculos infrahioides, de la pared abdominal (recto abdominal, oblicuos externo e interno, transverso del abdomen)** y **las extremidades**. Las células precursoras de los músculos primaxiales dan origen a los **músculos de la espalda, algunos de la cintura escapular y los intercostales** (Cuadro 11-1, p. 162). Los músculos de la espalda (**músculos epaxiales**) están inervados por las **ramas primarias dorsales**; aquellos de las extremidades y la pared del tronco (**músculos hipaxiales**) están inervados por las **ramas primarias ventrales**. Las señales moleculares para la inducción de miocitos derivan de los tejidos adyacentes a sus células precursoras. De este modo, las señales del mesodermo de la placa lateral (**BMP**) y del ectodermo suprayacente (**WNT**) inducen a las células LVL, en tanto las señales del tubo neural y la notocorda (**SHH** y **WNT**) inducen a las células LDM. El **tejido conectivo** derivado de los somitas, el mesodermo parietal y la cresta neural (región de la cabeza), constituye una plantilla para el establecimiento de los patrones musculares. **Casi todos los músculos lisos y el cardíaco** derivan del **mesodermo visceral**. Los músculos lisos de la pupila, la glándula mamaria y las glándulas sudoríparas se diferencian

a partir del ectodermo.

■ Problemas a resolver

1. ¿De cuál de las dos regiones del somita se originan las células musculares? ¿Qué región contribuye al dominio del mesodermo abaxial? ¿Qué músculos se desarrollan a partir de los dominios abaxial y primaxial?
2. Al explorar a una recién nacida se descubre que su pezón derecho está desplazado hacia la axila y que el pliegue axilar anterior derecho es casi inexistente. ¿Cuál es su diagnóstico?
3. ¿De qué tipo de tejido depende la definición de los patrones de formación muscular?
4. ¿Cómo explica el hecho de que el nervio frénico, que se origina a partir de los segmentos cervicales 3, 4 y 5, inerva el diafragma en la región torácica?



■ CRECIMIENTO Y DESARROLLO DE LAS EXTREMIDADES

Las extremidades, que incluyen a la cintura escapular y la pélvica, conforman el esqueleto apendicular. Al final de la cuarta semana de desarrollo las yemas de las extremidades se hacen visibles, a manera de evaginaciones que forman crestas en la pared lateral del cuerpo (Fig. 12-1 A). La extremidad anterior aparece en primer lugar, seguida por la posterior entre 1 y 2 días después. Para la quinta semana las extremidades han alcanzado la fase de yema (Fig. 12-1 B). Al inicio las yemas de las extremidades están constituidas por un núcleo mesenquimatoso que deriva de la capa parietal (somática) del mesodermo de la placa lateral, que formará los huesos y los tejidos conectivos de la extremidad, y que se encuentra cubierto por una capa de ectodermo de células cuboides. El ectodermo que se localiza en el borde distal de la extremidad se engrosa y da origen a la **cresta ectodérmica apical (CEA)** (Fig. 12-2; v. también la Fig. 12-9 A). Esta cresta ejerce una influencia inductiva sobre el mesénquima adyacente, lo que le lleva a conservarse como una población de células indiferenciadas en proliferación rápida, la **zona indiferenciada**. Al tiempo que la extremidad crece, las células que se alejan de la influencia de la CEA comienzan a diferenciarse para generar cartílago y músculo. De este modo, el desarrollo de cada extremidad procede en sentido proximal a distal para dar origen a sus tres componentes: **estilópodo** (húmero y fémur), **zeugópodo** (radio/cúbito y tibia/peroné) y **autópodo** (carpo, metacarpo, dedos/tarso, metatarso/ortejos).

En embriones de 6 semanas la porción terminal de las yemas de las extremidades se aplana para formar las **placas de las manos y los pies**, y se separa del segmento proximal por una constricción perimetral (Fig. 12-1 C). Más adelante, una segunda constricción separa la porción proximal en dos segmentos, y pueden reconocerse entonces las partes principales de las extremidades (Fig. 12-1 D). Los dedos de manos y pies se forman cuando el proceso de **apoptosis** (muerte celular programada) en la CEA divide esta cresta en cinco partes (Fig. 12-3 A). La formación posterior de los dedos depende de su elongación continua bajo la influencia de los cinco segmentos del ectodermo de la cresta, la condensación del mesénquima para crear los rayos digitales cartilaginosos y la muerte del tejido ubicado entre los radios (Fig. 12-3 B, C).

El desarrollo de las extremidades superiores e inferiores es similar, excepto porque la morfogénesis de la extremidad inferior ocurre con un retraso aproximado de 1 o 2 días respecto al de la extremidad superior. De igual modo, durante la séptima semana de la gestación las extremidades rotan en direcciones opuestas. La extremidad superior gira 90° lateralmente, de manera que los músculos extensores se apoyan en la superficie lateral y posterior, y los pulgares se extienden lateralmente, mientras que la extremidad inferior gira aproximadamente 90° medialmente, colocando los músculos extensores en la superficie anterior y el dedo gordo medialmente.

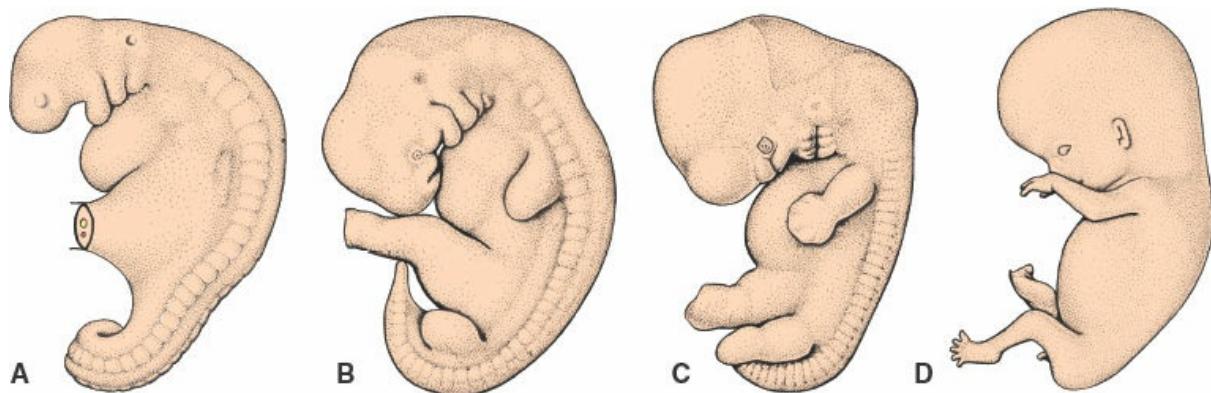


FIGURA 12-1 Desarrollo de las yemas de las extremidades en embriones humanos. **A.** A las 4 semanas, evaginaciones a lo largo de la pared corporal lateral dan origen a crestas. **B.** A las 5 semanas las extremidades alcanzan la fase de yemas. **C.** A las 6 semanas se forman las placas de las manos y los pies. **D.** A las 8 semanas están formados los dedos de manos y pies. El desarrollo de las extremidades inferiores es posterior al de las extremidades superiores por una diferencia de 1 o 2 días.

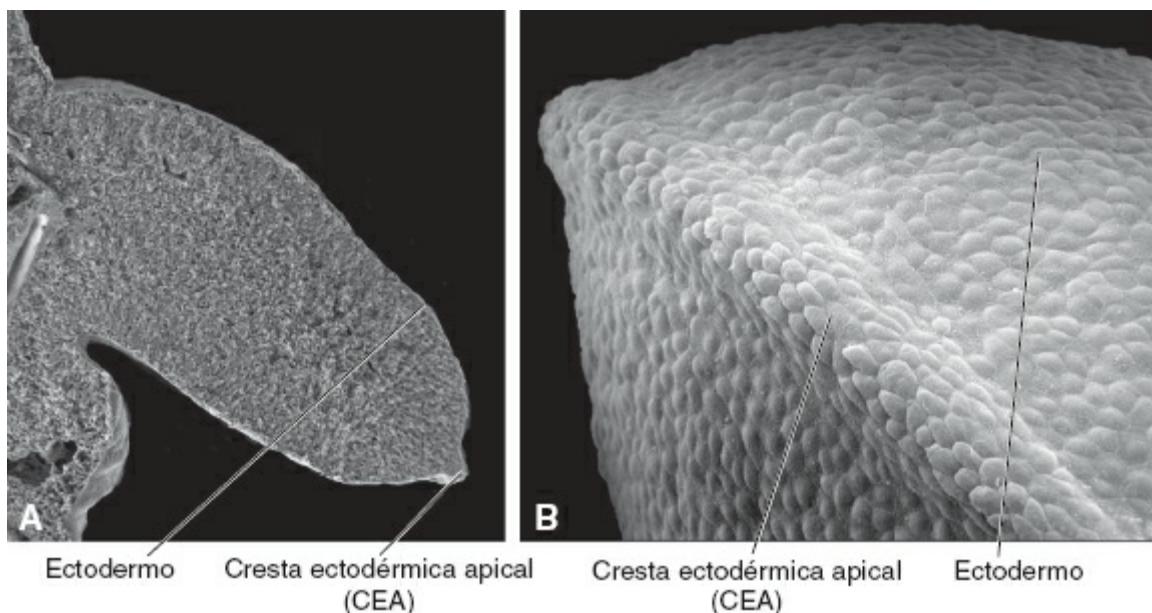


FIGURA 12-2 **A.** Corte longitudinal por la yema de la extremidad de un embrión de pollo, en que se aprecia un núcleo de mesénquima cubierto por una capa de ectodermo, que se engrosa en el extremo distal de la extremidad para formar la cresta ectodérmica apical (CEA). En el humano esto ocurre durante la quinta semana de desarrollo. **B.** Micrografía de alta resolución del exterior de la extremidad de un embrión de pollo, en que se aprecian el ectodermo y la región especializada denominada CEA en el borde de la extremidad.

Mientras se establece la configuración externa, el mesénquima de las yemas comienza a condensarse y estas células se diferencian en condrocitos (Fig. 12-4). Para la sexta semana del desarrollo estos condrocitos dan origen a los primeros **moldes de cartílago hialino**, que anuncian la formación de los huesos de las extremidades (Figs. 12-4 y 12-5). Las articulaciones se forman en las condensaciones cartilaginosas, una vez que se detiene la condrogénesis, y se induce una **interzona articular**. Las células en esta región aumentan en número y densidad, y a continuación se forma una cavidad articular por apoptosis. Las células circundantes se diferencian en una cápsula articular. Los factores que regulan la ubicación de las articulaciones no están definidos, pero la molécula secretada WNT14 parece ser la señal inductora.

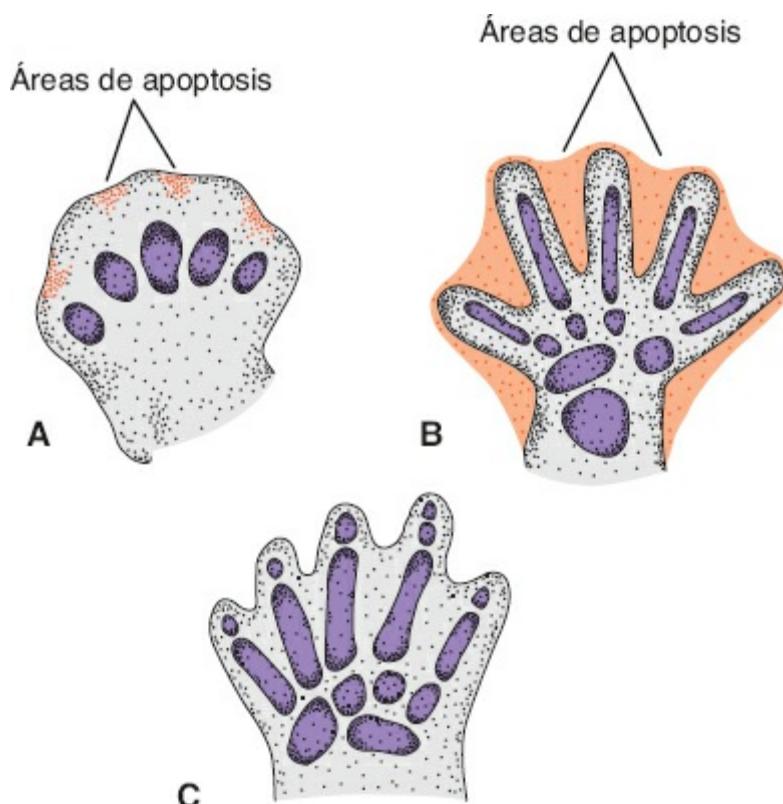


FIGURA 12-3 Dibujo esquemático de las manos humanas. **A.** A los 48 días la apoptosis en la cresta ectodérmica apical (CEA) crea una cresta independiente para cada dedo. **B.** A los 51 días la apoptosis en los espacios interdigitales produce la separación de los dedos. **C.** A los 56 días la separación de los dedos es completa.

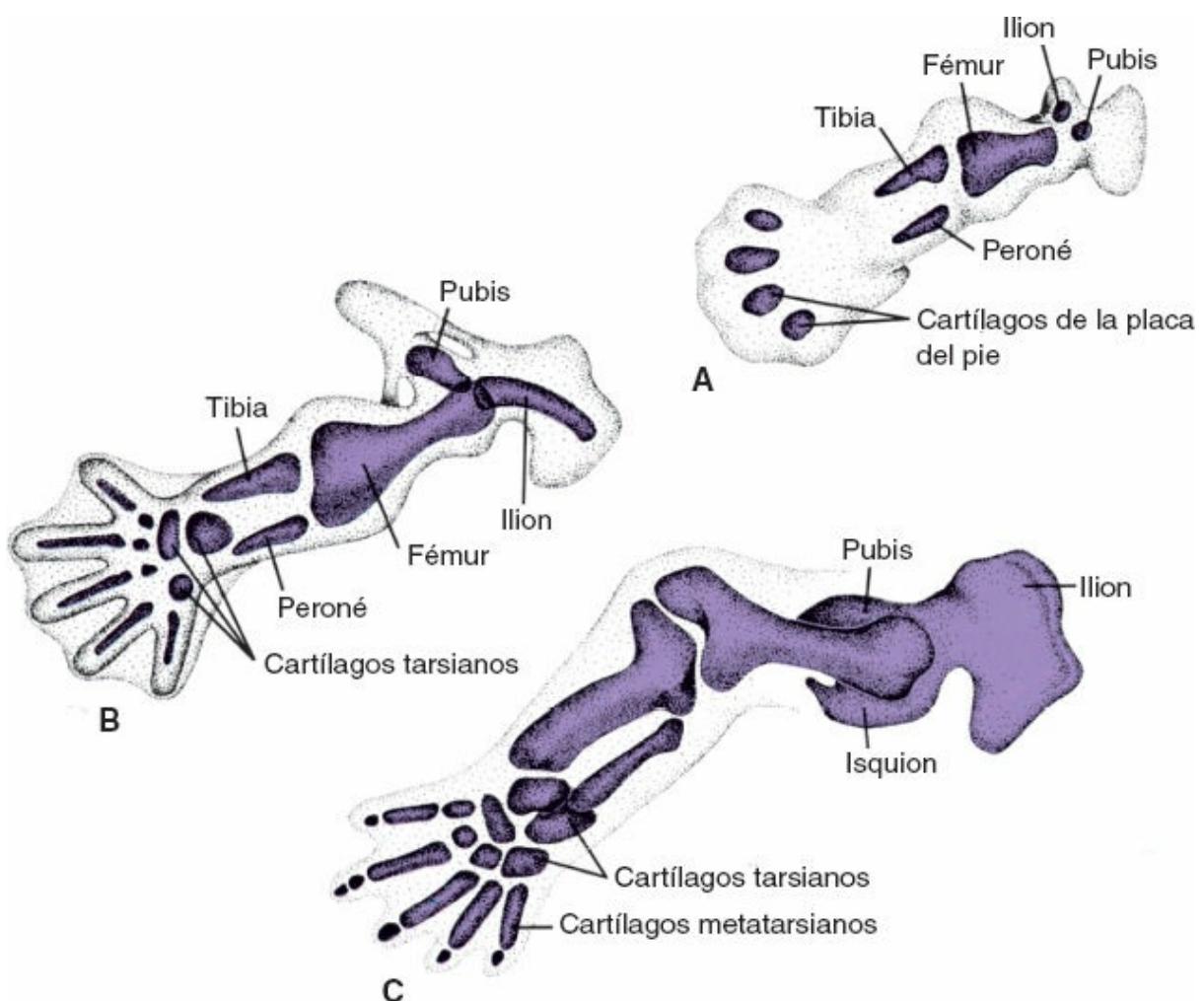


FIGURA 12-4 A. Extremidad inferior de un embrión al inicio de la sexta semana, que ilustra la formación de los primeros moldes de cartílago hialino. B, C. Serie completa de moldes cartilaginosos al final de la sexta semana y al inicio de la octava semana, de manera respectiva.

La osificación de los huesos de las extremidades, **osificación endocondral**, comienza hacia el final del periodo embrionario. Se identifican **centros de osificación** primarios en todos los huesos largos de las extremidades a las 12 semanas de desarrollo. A partir del centro primario en el cuerpo o **diáfisis** del hueso, la osificación endocondral avanza de manera gradual hacia los extremos del molde cartilaginoso (Fig. 12-5).

Al momento del nacimiento la diáfisis del hueso suele mostrar osificación completa, pero sus dos extremos, las **epífisis**, aún son cartilaginosos. Poco después, sin embargo, surgen centros de osificación en las epífisis. De manera temporal se conserva una placa cartilaginosa entre los centros de osificación diafisarios y epifisarios. Esta placa, la **placa epifisaria**, desempeña un papel importante en el crecimiento longitudinal de los huesos. La osificación endocondral avanza a ambos lados de la placa (Fig. 12-5). Cuando el hueso alcanza su longitud completa, las placas epifisarias desaparecen y las epífisis se fusionan con la diáfisis del hueso.

En los huesos largos se identifica una placa epifisaria en cada extremo; en los huesos de menor tamaño, como en las falanges, sólo existe en uno de sus

extremos; en los huesos irregulares, como las vértebras, existen uno o más centros de osificación primarios, y suelen haber varios centros secundarios.

Las **articulaciones sinoviales**, ubicadas entre un hueso y otro, comienzan a generarse al mismo tiempo que las condensaciones de mesénquima inician el proceso de formación del cartílago. Así, en la región ubicada entre dos primordios óseos en condensación, la denominada **interzona** (p. ej., la región entre la tibia y el fémur en la articulación de la rodilla), el mesénquima condensado se diferencia en tejido fibroso denso. Este tejido fibroso compone entonces el **cartílago articular**, que cubre los extremos de los dos huesos adyacentes; las **membranas sinoviales**, y los **meniscos y ligamentos contenidos en la cápsula articular** (p. ej., los ligamentos cruzados anterior y posterior de la rodilla). La **cápsula articular** misma deriva de las células mesenquimatosas que circundan la región de la interzona. Las **articulaciones fibrosas** (p. ej., las suturas del cráneo) también se forman a partir de las regiones de interzona, pero en este caso esta última se conserva como una estructura fibrosa densa.

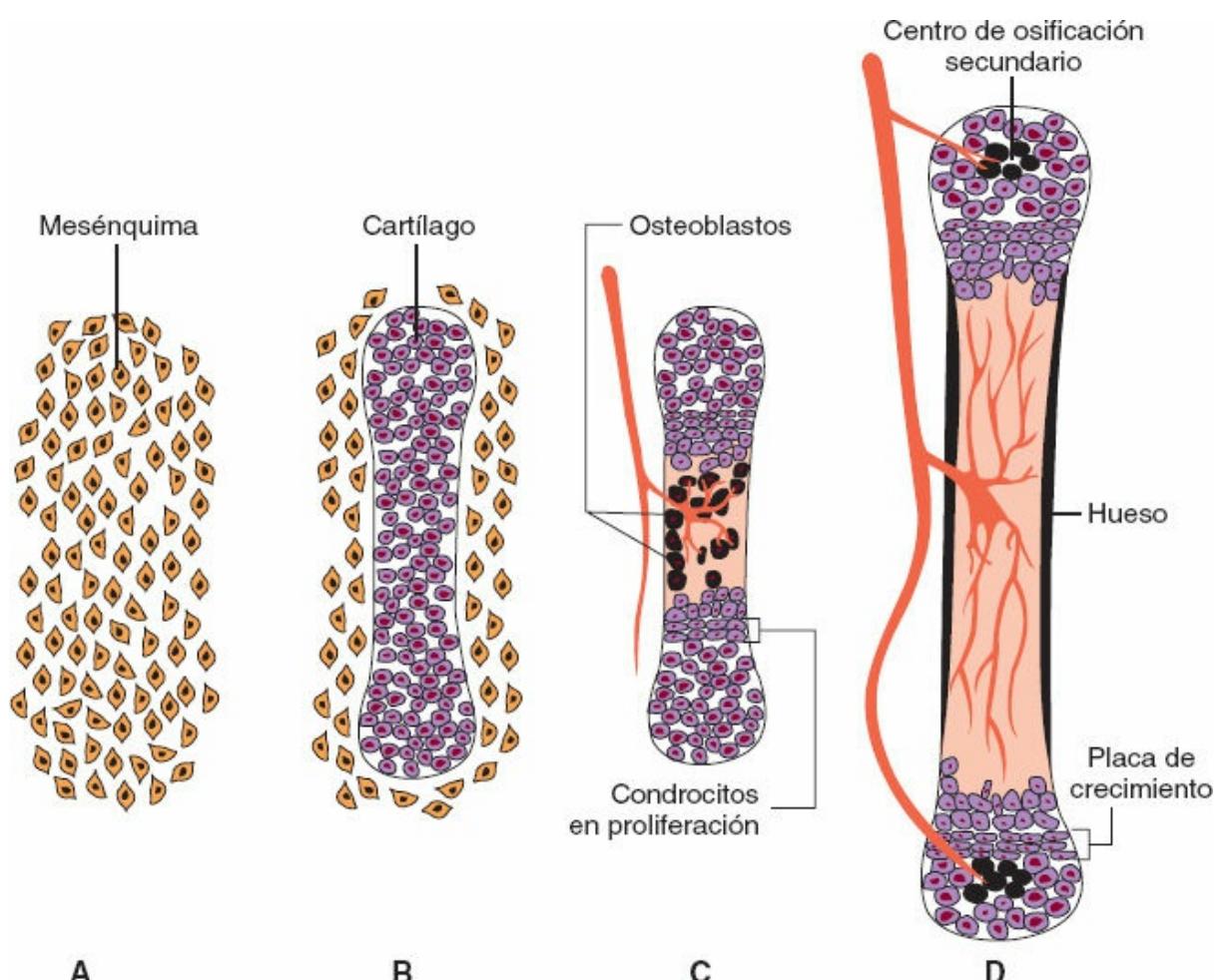


FIGURA 12-5 Formación del hueso endocondral. **A.** Las células del mesénquima comienzan a condensarse y diferenciarse en condrocitos. **B.** Los condrocitos forman un molde cartilaginoso del futuro hueso. **C, D.** Los vasos sanguíneos invaden el centro del molde cartilaginoso llevando consigo osteoblastos (células negras) y confinando a las células condrocíticas en proliferación a los extremos (epífisis) de los huesos. Los condrocitos ubicados en la región media del hueso (diáfisis) sufren hipertrofia y apoptosis al tiempo que mineralizan la matriz circundante. Los osteoblastos se unen a la matriz mineralizada y depositan matrices óseas. Más adelante, al tiempo que los vasos sanguíneos

invaden las epífisis, se forman centros de osificación secundarios. El crecimiento de los huesos se mantiene por medio de la proliferación de los condrocitos en las placas de crecimiento.

■ MUSCULATURA DE LAS EXTREMIDADES

La musculatura de las extremidades deriva de las células ventrolaterales de los somitas que migran hacia esas estructuras para constituir los músculos y, al inicio, estos componentes musculares muestran una segmentación que coincide con los somitas de los que derivan (Fig. 12-6). Sin embargo, al elongarse las yemas de las extremidades, el tejido muscular se divide en primer lugar en componentes flexores y extensores (Fig. 12-7), y luego ocurren divisiones y fusiones adicionales, de tal modo que un solo músculo puede ser integrado a partir de más de un segmento original. El patrón muscular complejo que resulta está determinado por el tejido conectivo que deriva del mesodermo de la placa lateral.

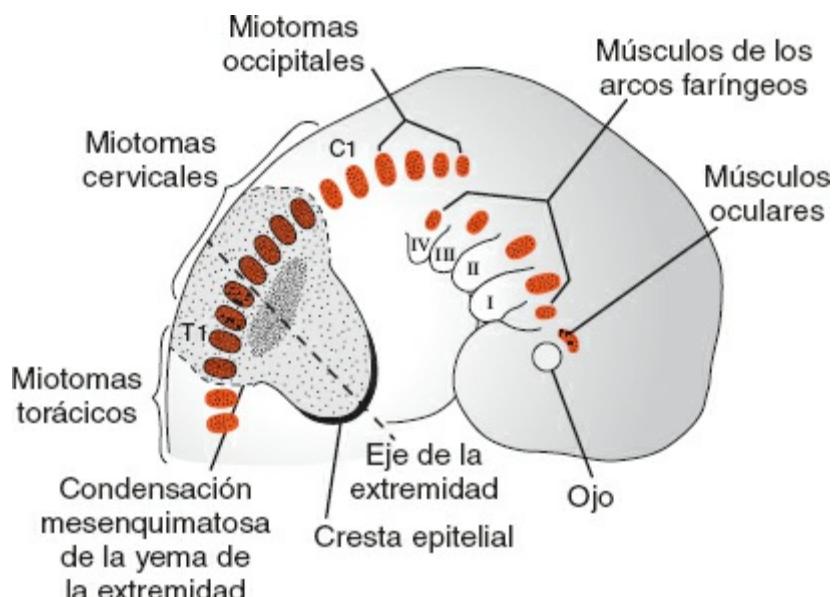


FIGURA 12-6 Las células musculares de las extremidades derivan de los somitas en niveles segmentarios específicos. Para la extremidad superior estos segmentos son C5 a T2; para la extremidad inferior son L2 a S2. Por último, los músculos derivan de más de un segmento, de tal modo que el patrón de segmentación inicial se pierde.

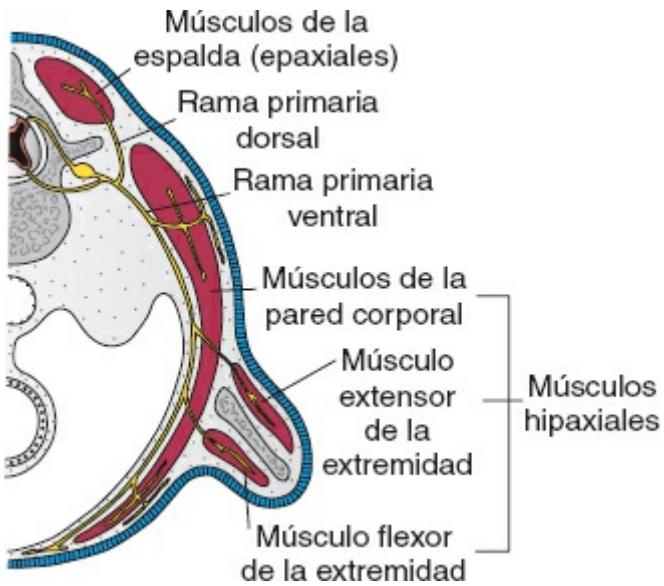


FIGURA 12-7 Al tiempo que las células musculares se desplazan hacia el interior de la extremidad se distribuyen en los compartimientos dorsal (extensor) y ventral (flexor). Los músculos están inervados por ramas primarias ventrales que se dividen al inicio para formar ramas dorsales y ventrales para estos compartimientos. Por último, las ramas de las divisiones dorsales y ventrales respectivas se unen para constituir nervios dorsales y ventrales grandes.

Las yemas de las extremidades superiores se sitúan frente a los cinco segmentos cervicales inferiores y los dos torácicos superiores (Fig. 12-6), en tanto las yemas de las extremidades inferiores se ubican al nivel de los cuatro segmentos lumbares inferiores y los dos sacros superiores. Tan pronto como se forman las yemas, las ramas ventrales primarias de los nervios espinales correspondientes penetran al mesénquima. Al inicio cada rama ventral ingresa a manera de ramas dorsales y ventrales, que derivan de su segmento espinal específico, pero pronto las ramas de sus divisiones respectivas comienzan a unirse para constituir nervios dorsales y ventrales grandes (Fig. 12-7). Así, el **nervio radial**, que inerva la musculatura extensora, se integra a partir de una combinación de ramas segmentarias dorsales, en tanto los **nervios cubital y mediano**, que inervan la musculatura flexora, se forman por una combinación de ramas ventrales. Justo después de que los nervios ingresan a las yemas de las extremidades entran en contacto íntimo con las condensaciones mesodérmicas que se están diferenciando, y el contacto temprano entre las células nerviosas y las musculares es un prerequisito para su diferenciación funcional completa.

Los nervios espinales no sólo desempeñan un papel importante en la diferenciación y en la inervación motora de la musculatura de las extremidades, sino también proveen la **inervación sensitiva** para los **dermatomas**. Si bien el patrón dermatómico original se modifica con el crecimiento y la rotación de las extremidades, aún es posible reconocer una secuencia ordenada en el adulto (Fig. 12-8).

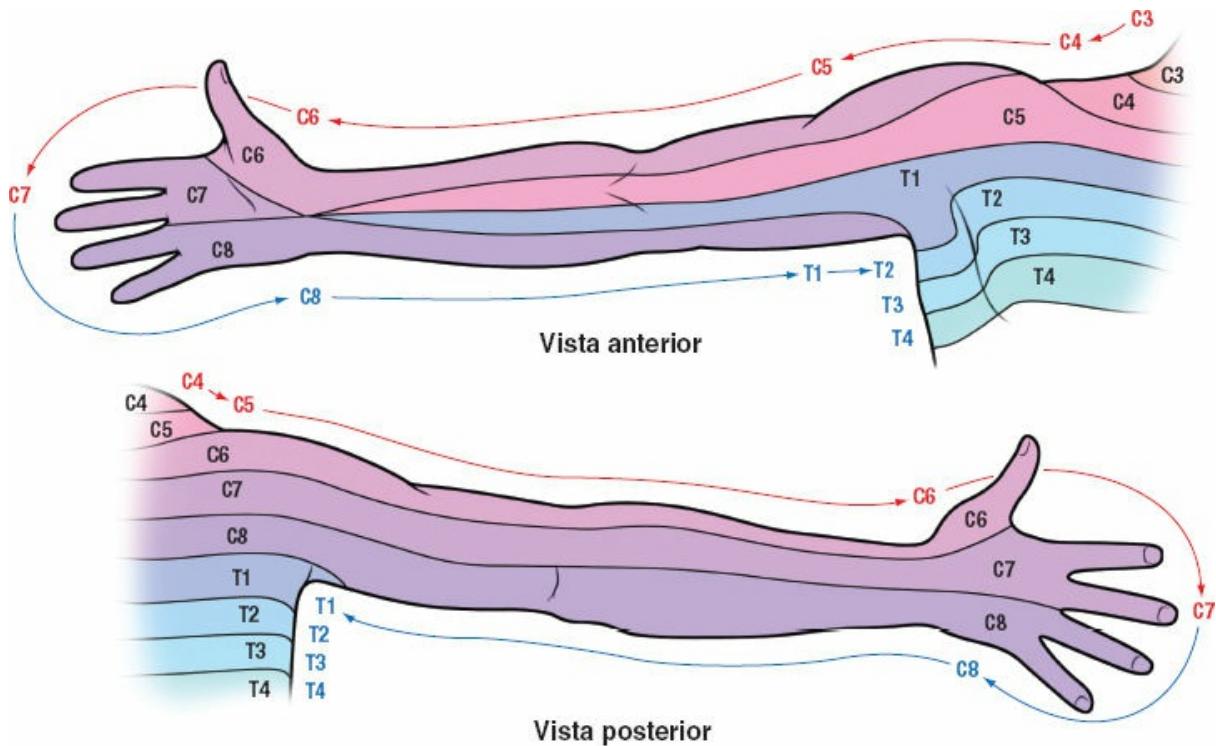


FIGURA 12-8 Extremidades superiores en que se representa la inervación sensitiva de los dermatomas. Obsérvese que la inervación sensitiva de la extremidad mantiene un patrón segmentario que revela el origen embrionario de cada dermatoma y su inervación.

Regulación molecular del desarrollo de las extremidades

La posición de las extremidades a lo largo del eje cráneo-caudal en las regiones del flanco del embrión está regulada por los **genes HOX**, que se expresan en todo este eje. Estos genes de **homeosecuencia** se expresan en patrones superpuestos desde la región cefálica hasta la caudal (v. el Cap. 6, p. 89), con algunos límites más craneales que otros. Por ejemplo, el límite craneal de expresión de **HOXB8** corresponde al borde craneal de la extremidad superior, y la expresión inapropiada de este gen modifica la posición de estas extremidades. La determinación de la extremidad anterior está regulada por el factor de transcripción **TBX5**; la determinación de la extremidad posterior está regulada por **TBX4**.

Una vez que se determina la posición a lo largo del eje cráneo-caudal, el crecimiento debe regularse sobre los ejes proximodistal, anteroposterior y dorsoventral (Fig. 12-9). El crecimiento de las extremidades inicia por la acción del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) tipo 10, al que secretan las células del mesodermo de la placa lateral (Fig. 12-9 A). Una vez que inicia el crecimiento, las proteínas morfogenéticas óseas (BMP), que se expresan en el ectodermo ventral, inducen la formación de la CEA al generar señales por medio del gen de homeosecuencia **MSX2**. La expresión del gen **RADICAL FRINGE (RFNG)**, un homólogo del gen *fringe* de la *Drosophila*, en la mitad dorsal del ectodermo de la extremidad, limita la localización de la CEA al extremo distal de las extremidades. Este gen induce la expresión de **SER2**, un homólogo del gen *serrate* de la *Drosophila*, en el borde ubicado entre las células que expresan

RFNG y las que no lo hacen. Es en ese límite que se establece la CEA. La formación del borde mismo se ve facilitada por la expresión de **ENGRAILED-1 (EN1)** en las células del ectodermo ventral, debido a que este gen reprime la expresión de *RFNG* (Fig. 12-9 A). Una vez que se establece la cresta expresa **FGF4** y **FGF8**, que mantienen la **zona indiferenciada**, la población de células mesenquimatosas en proliferación rápida adyacente a la cresta (Fig. 12-9 A). El crecimiento distal de la extremidad tiene lugar entonces gracias a estas células en proliferación rápida bajo la influencia de los FGF. Al tiempo que ocurre el crecimiento, las células mesenquimatosas en el extremo proximal de la zona indiferenciada ya no reciben influencia de las señales de los FGF y, en vez de esto, comienzan a diferenciarse bajo el control de otras moléculas de señalización (Fig. 12-10). Por ejemplo, el **ácido retinoico**, producido por las células mesenquimatosas del flanco, actúa como morfógeno para desencadenar la cascada genética que determina e induce la diferenciación del estilópodo. Un gen marcador de esta región es el *MEIS1*, que codifica un factor de transcripción que pudiera participar en este proceso. La diferenciación de las regiones del zeugópodo y el autópodo implica a otros genes, entre ellos el *SONIC HEDGEHOG (SHH)*. Los genes marcadores de estas regiones son *HOXA11* para el zeugópodo y *HOXA13* para el autópodo (Fig. 12-10 C). No queda claro si estos marcadores participan o no en el proceso de diferenciación, pero en general los genes *HOX* desempeñan un papel relevante en la definición de patrones de los huesos de las extremidades.

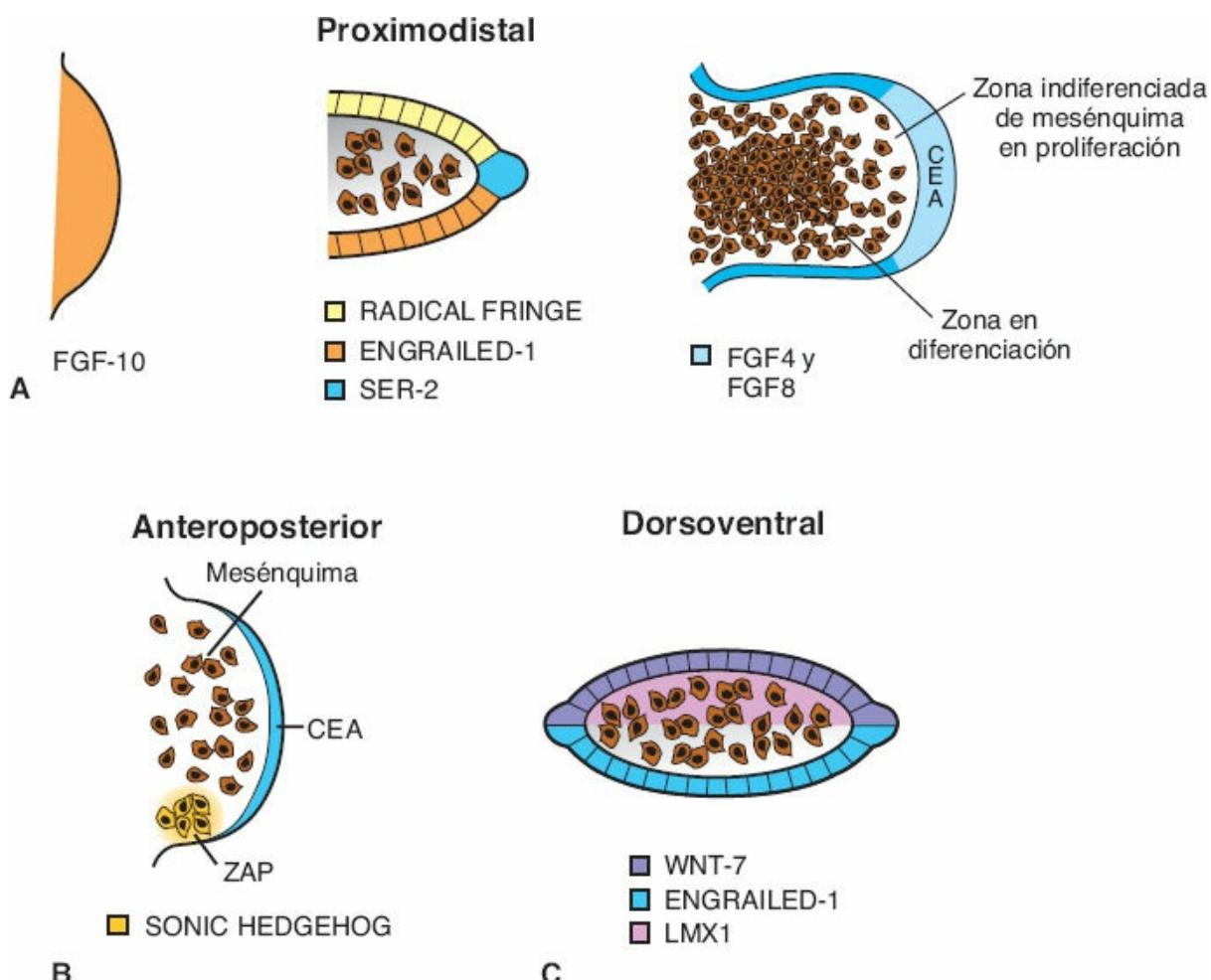


FIGURA 12-9 Regulación molecular de la formación de patrones y el crecimiento de la extremidad. A. El crecimiento de la extremidad inicia gracias al factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) tipo 10 que secreta el mesodermo de la placa lateral en las regiones formadoras de extremidades. Una vez que inicia la evaginación, las proteínas morfogenéticas óseas (BMP) inducen la cresta ectodérmica apical (CEA), cuya localización se ve restringida por el gen *RADICAL FRINGE* (*RFNG*) que se expresa en el ectodermo dorsal. A su vez, esta expresión induce la del gen *SER2* en las células destinadas a formar la CEA. Una vez que se establece la cresta se expresan FGF4 y FGF8 para mantener la **zona de progresión**, constituida por células mesenquimatosas en proliferación rápida adyacentes a la cresta. B. La definición de patrones anteroposteriores de la extremidad está controlada por las células en la zona de actividad polarizante (ZAP) en el borde posterior. Estas células sintetizan ácido retinoico (vitamina A), que desencadena la expresión del *SHH*, que regula la definición de patrones. C. El eje dorsoventral de la extremidad lo determina *WNT7A*, que se expresa en el ectodermo dorsal. Este gen induce la expresión del factor de transcripción *LMX1* en el mesénquima dorsal, con lo que determina a estas células como dorsales.

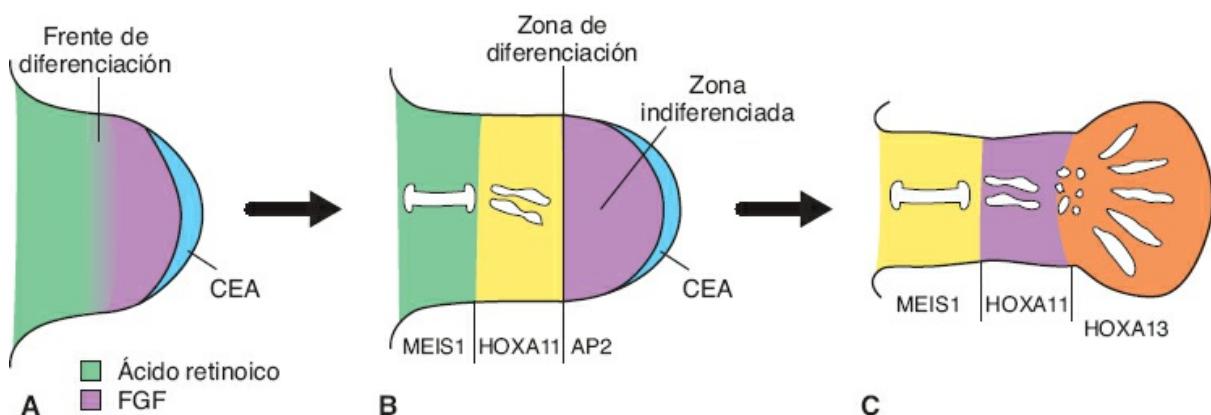


FIGURA 12-10 Dibujo en que se muestra la definición de patrones en las extremidades, siguiendo el eje proximodistal. **A.** Durante las fases tempranas del crecimiento de las extremidades, las células ubicadas bajo la cresta ectodérmica apical (CEA) se mantienen en un estado indiferenciado con proliferación intensa (la zona indiferenciada) mediante la exposición a factores de crecimiento de fibroblastos (FGF) secretados por la CEA. Entretanto, las células que se encuentran más alejadas de la CEA se exponen al ácido retinoico secretado por las células mesenquimatosas del flanco. Estas dos poblaciones celulares coinciden en el frente de diferenciación. **B.** Al tiempo que continúa el crecimiento, las células proximales, bajo la influencia del ácido retinoico y una cascada genética, se diferencian en estilópodo. Al momento que este proceso ocurre el frente de diferenciación se desplaza en dirección distal y, bajo la influencia del *SHH* y otros genes, se diferencia el zeugópodo. **C.** Por último, la secreción de FGF en la CEA termina y se diferencia el autópodo. En tanto la CEA se encuentra activa, el gen marcador de la zona indiferenciada es el *AP2*, que codifica un factor de transcripción (**B**), que pudiera participar en el mantenimiento de la secreción de FGF en la CEA. Entre los genes marcadores de las tres regiones diferenciadas de la extremidad (**C**) se encuentran *MEIS1* (estilópodo), *HOXA11* (zeugópodo) y *HOXA13* (autópodo).

La definición de patrones en el eje anteroposterior de la extremidad está regulada por la **zona de actividad polarizante (ZAP)**, un cúmulo de células mesenquimatosas en el borde posterior de la extremidad, cerca de la CEA (Fig. 12-9 *B*). Estas células producen el factor de secreción **SHH**, un morfógeno que contribuye a la determinación del eje anteroposterior. Por ejemplo, los dedos aparecen en el orden apropiado, con el pulgar en el lado radial (anterior). Al tiempo que la extremidad crece, la ZAP se desplaza en dirección distal para permanecer próxima al borde posterior de la CEA. La expresión errónea del *SHH* en el margen anterior de una extremidad con una ZAP con expresión normal en el borde posterior da origen a una duplicación en espejo de las estructuras de la extremidad (Fig. 12-11).

El eje dorsoventral también es regulado por las BMP en el ectodermo ventral, que inducen la expresión del factor de transcripción *EN1*. A su vez, *EN1* reprime la expresión del *WNT7a*, y la restringe al ectodermo dorsal de la extremidad. El *WNT7a* es un factor secretado que induce en el mesénquima dorsal la expresión de *LMXI*, un factor de transcripción que contiene uno homeodomínio (Fig. 12-9 *C*). El *LMXI* especifica que las células sean dorsales, con lo que establece los componentes dorsoventrales. Además, el *WNT7a* mantiene la expresión de la *SHH* en la ZAP, por lo que de manera indirecta afecta también la definición de patrones anteroposteriores. Los genes de estos dos factores también tienen un vínculo íntimo en las vías de señalización de la *Drosophila*, y esta interacción se conserva en los vertebrados. De hecho, todos los genes de formación de patrones en la extremidad tienen asas de retroalimentación. Así, los FGF en la CEA activan al *SHH* en la ZAP, en tanto el *WNT7a* mantiene la señal de *SHH*, que a su vez puede generar regulación positiva de la expresión del *FGF* en la CEA.

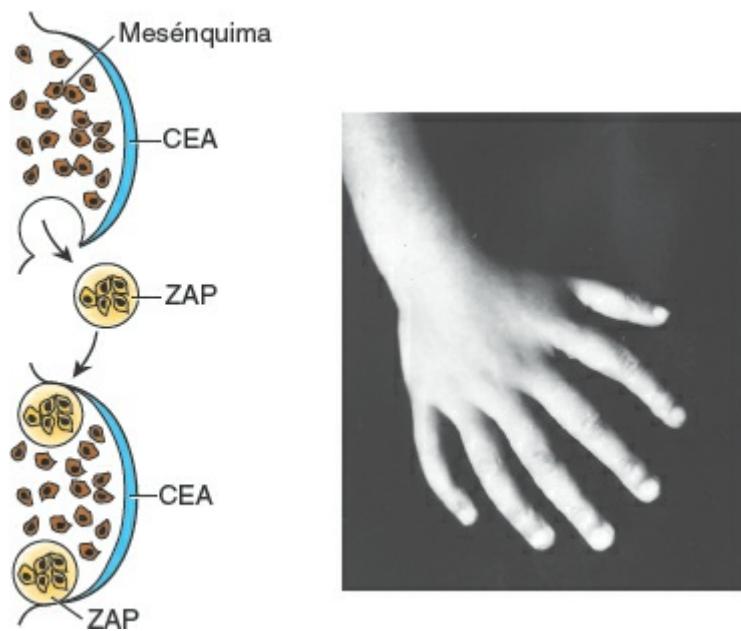


FIGURA 12-11 Procedimiento experimental para injerto de una zona de actividad polarizante (ZAP) nueva, de una yema de una extremidad a otra, en embriones de pollo. El resultado es la formación de una extremidad con una duplicación digital en espejo, en gran medida similar a la que se muestra en la fotografía adyacente, que pone en evidencia el papel de la ZAP en la regulación de los patrones anteroposteriores de la extremidad. La proteína SHH es la molécula que secreta la ZAP y es responsable de esta regulación.

Si bien se han identificado los genes de definición de patrones para los ejes de las extremidades, son los genes *HOX* los que regulan el tipo y la configuración de los huesos de la extremidad. Esta expresión de los genes *HOX* depende de aquella combinada de los genes *FGF*, *SHH* y *WNT7a*, que inducen la expresión de *HOX* en la extremidad en tres fases, que corresponden a las regiones proximal (estilópodo: húmero y fémur), media (zeugópodo: radio/cúbito; tibia/peroné) y distal (autópodo: mano y pie). Los genes de los cúmulos *HOXA* y *HOXD* son los determinantes principales de los patrones de formación de huesos en las extremidades. Así, la expresión inapropiada de cualquiera de estos genes puede dar origen al truncamiento de una extremidad y a duplicaciones anteroposteriores. Al igual que en el eje cráneo-caudal del embrión, los genes *HOX* están inmersos en procesos de expresión superpuestos, que de algún modo regulan la definición de patrones. Los factores que determinan la extremidad anterior y la posterior son los factores de transcripción *TBX5* (extremidades anteriores), y *TBX4* junto con *PITX1* (extremidades inferiores).

Correlaciones clínicas

Edad ósea

Los radiólogos recurren a la aparición de distintos centros de osificación para determinar si el niño ha alcanzado una maduración apropiada para su edad. Se

obtiene información útil en torno a la **edad ósea** a partir de los estudios de osificación de las manos y las muñecas de los niños. El análisis prenatal de los huesos fetales mediante ultrasonido aporta información en torno al crecimiento fetal y la edad gestacional.

Defectos de las extremidades

Las malformaciones de las extremidades afectan a alrededor de 6 de cada 10 000 nacidos vivos, y de ellas 3.4 por 10 000 se observan en la extremidad superior y 1.1 por 10 000 en la inferior. Estos defectos a menudo se relacionan con otros de tipo congénito, entre ellos craneofaciales, y los que afectan los sistemas cardíaco y genitourinario. Las anomalías de las extremidades varían en gran medida, y pueden estar representadas por la ausencia parcial (**meromelia**) o total (**amelia**) de una o más extremidades ([Fig. 12-12 A](#)). En ocasiones hay ausencia de huesos largos, con manos y pies rudimentarios unidos al tronco por medio de huesos pequeños de configuración irregular (**focomelia**, una variante de la meromelia; [Fig. 12-2 B](#)). En otros casos todos los segmentos de la extremidad están presentes, pero muestran acortamiento anómalo (**micromelia**).

Si bien estas malformaciones son raras, y ante todo hereditarias, se han documentado casos de defectos en extremidades inducidos por teratógenos. Por ejemplo, entre 1957 y 1962 nacieron muchos niños con malformaciones de las extremidades. Muchas de las madres de estos niños habían ingerido **talidomida**, un fármaco muy utilizado entonces como somnífero y antiemético. En forma posterior se definió que la talidomida induce un síndrome característico, con malformaciones que consisten en la ausencia o la deformidad franca de los huesos largos, atresia intestinal y anomalías cardíacas. Los estudios indican que la cuarta y la quinta semanas de la gestación constituyen el periodo de mayor sensibilidad para la inducción de los defectos en las extremidades. Debido a que el medicamento se utiliza en la actualidad para tratar el SIDA y a pacientes con cáncer, la distribución de la talidomida está bajo regulación estricta, para evitar su uso en embarazadas.



FIGURA 12-12 **A.** Niño con amelia unilateral y defectos múltiples en la extremidad superior izquierda. **B.** Paciente con una variedad de meromelia denominada *focomelia*. Las manos se unen al tronco por medio de huesos de configuración irregular.

Una categoría distinta de defectos en las extremidades implica a los dedos. En ocasiones, los dedos son cortos (**braquidactilia**; Fig. 12-13 A). Si dos o más dedos de manos o pies se fusionan la anomalía se denomina **sindactilia** (Fig. 12-13 B). Por lo regular, el mesénquima entre los futuros dedos en las placas de las manos y los pies se elimina mediante apoptosis (muerte celular programada). En uno de cada 2 000 nacimientos este proceso falla y la consecuencia es la fusión de dos o más dedos. La presencia de dedos adicionales en manos o pies se conoce como **polidactilia** (Fig. 12-13 C). Los dedos supernumerarios a menudo carecen de conexiones musculares apropiadas. Las anomalías que incluyen polidactilia suelen ser bilaterales, en tanto la ausencia de un dedo (**ectrodactilia**), como el pulgar, suele ser unilateral.

La mano y el pie hendidos se caracterizan por la presencia de una fisura anómala entre el segundo y el cuarto huesos del metacarpo y los tejidos blandos. El tercer metacarpiano y los huesos de las falanges suelen estar ausentes, y los dedos pulgar e índice, así como el cuarto y el quinto dedos pueden estar fusionados (Fig. 12-13 D). Las dos partes de la mano en cierto grado se oponen entre sí.

Se han identificado varias mutaciones genéticas que afectan a las extremidades y en ocasiones a otras estructuras (v. el Cuadro 10-1, p. 153). El papel de los genes HOX en el desarrollo de las extremidades puede ser ilustrado por dos fenotipos anómalos que derivan de mutaciones en esta familia de genes: las mutaciones de **HOXA13** dan origen al **síndrome mano-pie-genital**, que se caracteriza por la fusión de los huesos del carpo y dedos

cortos. Las mujeres afectadas a menudo muestran división del útero, ya sea parcial (bicorne) o total (bidelfo), así como ubicación anómala del orificio ureteral. Los varones afectados pueden padecer hipospadias. Los defectos genitales se deben a que el HOXA13 desempeña un papel importante en el desarrollo de la cloaca durante su transformación en seno urogenital y conducto anal (v. el Capítulo 16). Las mutaciones del ***HOXD13*** derivan en una combinación de sindactilia y polidactilia (**polisindactilia**).

Las mutaciones de ***TBX5*** (región cromosómica 12q24.1) dan origen al **síndrome de Holt-Oram**, que se caracteriza por anomalías en las extremidades superiores y defectos cardíacos congruentes con el papel de este gen en el desarrollo de la extremidad superior y el corazón. Se han observado casi todos los tipos de defectos de la extremidad superior, entre ellos ausencia digital, polidactilia, sindactilia, ausencia de radio e hipoplasia de cualquiera de los huesos de la extremidad. Entre las malformaciones cardíacas se mencionan defectos del tabique auricular y ventricular, así como anomalías de la conducción.



FIGURA 12-13 Defectos digitales. **A.** Braquidactilia, dedos cortos. **B.** Sindactilia, dedos fusionados. **C.** Polidactilia, dedos supernumerarios. **D.** Pie hendido. Cualquier de estos defectos puede afectar las manos, los pies o ambos.

La **osteogénesis imperfecta** se caracteriza por esclerótica azul, así como por acortamiento, arqueo e hipomineralización de los huesos largos de las

extremidades, que puede dar origen a fracturas (Fig. 12-14). Existen varios tipos de osteogénesis imperfecta, lo que determina su variación desde los cuadros con incremento discreto de la frecuencia de fracturas hasta la forma grave que resulta letal en el periodo neonatal. En la mayor parte de los casos las anomalías son consecuencia de mutaciones dominantes en los genes ***COL1A1*** y ***COL1A2***, que están implicados en la producción de la **colágena tipo I**.

El **síndrome de Marfan** deriva de mutaciones en el gen de la **FIBRILINA (FBN1)**, que se ubica en la región cromosómica 15q21.1. Los individuos afectados suelen ser altos y espiados, con extremidades largas y delgadas, además de cara elongada y angosta. Otras características son los defectos esternales (pectus excavatum o carinatum); la hiperflexibilidad articular; la dilatación o la disección, o ambas, de la aorta ascendente, y la luxación del cristalino.

La **artrogríposis (contracturas articulares congénitas)** (Fig. 12-15) suele afectar más de una articulación y puede ser secundaria a defectos neurológicos (defectos de las células motoras del asta anterior, mielomeningocele), anomalías musculares (miopatías, agenesia muscular), y problemas de las articulaciones y los tejidos adyacentes (sinostosis, desarrollo anómalo). El **pie equino varo aducto** puede derivar de la artrogríposis, pero es más común considerarlo de origen idiopático. El hecho de que 25% de los casos sea familiar y la prevalencia varíe en distintas etnias sugiere que muchos casos tienen causa genética. En este sentido, estudios recientes vincularon al pie equino varo aducto con mutaciones y microdeleciones que afectan al gen **PITX1**, que codifica a un factor de transcripción importante para el desarrollo de la extremidad posterior. Otras causas son las anomalías de la formación del cartílago y el hueso.

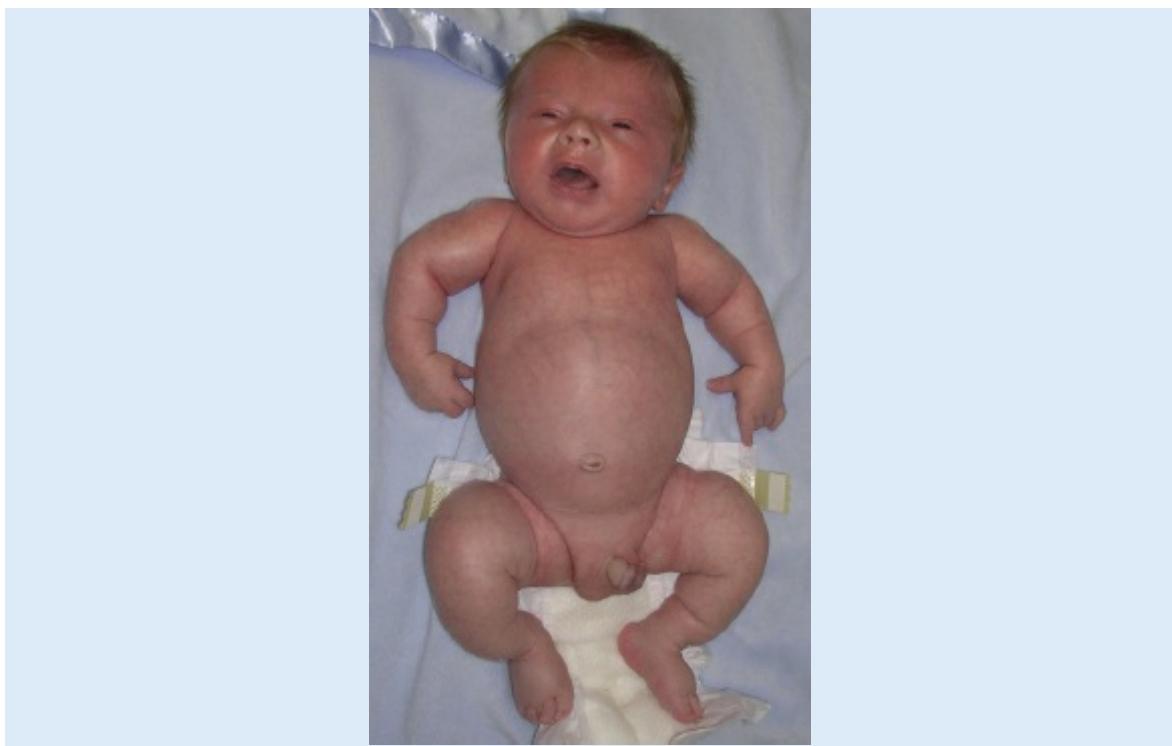


FIGURA 12-14 Neonato con osteogénesis imperfecta. Obsérvese el acortamiento y la deformidad en arco de las extremidades.



FIGURA 12-15 Neonato con artrogriposis (contracturas articulares congénitas)

La ausencia congénita o deficiencia del radio suele ser una anomalía genética que se observa junto con malformaciones de otras estructuras, como el **síndrome de craneosinostosis-aplasia radial** (síndrome de Baller-Gerold). Estos individuos presentan sinostosis de una o más suturas craneales, ausencia de radio y otros defectos.

Las **bridas amnióticas** pueden causar constricciones en anillo y amputaciones de las extremidades o los dedos ([Fig. 12-16](#); v. también la [Fig. 8-17](#), p. 120). El origen de las bridás es incierto, pero pudieran representar adherencias entre el amnios y las estructuras afectadas del feto. Otros investigadores piensan que las bridás se originan por desgarros del amnios, que se desprenden y circundan la extremidad del feto.

Los **defectos transversos en las extremidades** son malformaciones en los que las estructuras proximales se conservan, pero hay ausencia total o parcial de las correspondientes a sitios distales a un plano transverso ([Fig. 12-17](#)). Los defectos pudieran derivar de la alteración de la CEA o sus señales, o bien de anomalías vasculares, como trombosis o vasoconstricción.



FIGURA 12-16 Amputaciones digitales por bridás amnióticas.

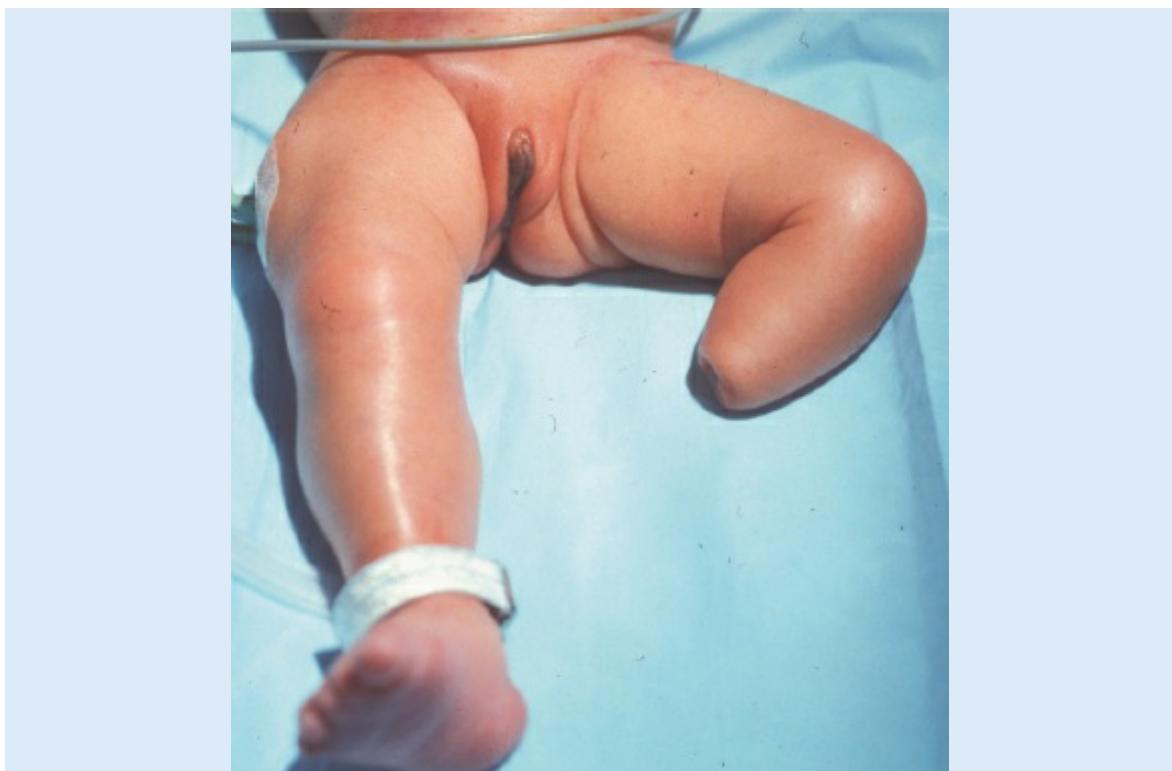


FIGURA 12-17 Defecto transverso de la extremidad, que puede ser causado por daño a la CEA o por anomalías vasculares.

La displasia del desarrollo de la cadera (antes denominada luxación congénita de la cadera) se caracteriza por el desarrollo deficiente del acetáculo y la cabeza del fémur. Es más bien frecuente y afecta más a menudo a recién nacidos. Si bien la luxación suele ocurrir después del nacimiento, la anomalía de los huesos se desarrolla en la vida intrauterina. Puesto que muchos recién nacidos con luxación congénita de la cadera tienen partos pélvicos, se piensa que la presentación pélvica pudiera interferir con el desarrollo de la articulación de la cadera. A menudo se relaciona con laxitud de la cápsula articular.

RESUMEN

Las extremidades se forman al final de la cuarta semana, como yemas ubicadas a ambos lados de la pared corporal, adyacentes a segmentos espinales específicos que determinan los **genes HOX** (extremidad superior, C5-T2; extremidad inferior, L2-S2). La **cresta ectodérmica apical (CEA)** en el borde distal de la extremidad regula el crecimiento proximodistal mediante la secreción de **FGF**, que mantienen una región de células en división rápida, adyacentes a la cresta denominada **zona indiferenciada**. Al tiempo que la extremidad crece, las células cercanas al flanco se exponen al **ácido retinoico**, que les obliga a diferenciarse en el **estilópodo** (húmero/fémur). El siguiente en diferenciarse es el **zeugópodo** (radio/cubito y tibia/peroné), y le sigue el **autópodo** (muñecas y dedos, tobillos y dedos). La **zona de actividad polarizante (ZAP)**, ubicada en

el borde posterior de la extremidad, secreta **SHH** y controla la definición de patrones anteroposteriores (pulgar a meñique).

Los huesos de la extremidad se forman mediante **osificación endocondral** y derivan de la capa parietal del mesodermo de la placa lateral. Las células musculares migran desde los somitas con un patrón segmentario, y se segregan en grupos musculares dorsal y ventral. Más tarde, la fusión y división de estos grupos para constituir músculos distintos distorsionan el patrón segmentario original. Los músculos son inervados por **ramas primarias ventrales**, que se dividen en ramas dorsal y ventral. Las ramas dorsal y ventral se unen de manera eventual para formar nervios dorsales y ventrales e inervar los compartimientos dorsales (extensores) y ventrales (flexores), respectivamente.

Los dedos se forman cuando se presenta apoptosis (muerte celular programada) en la CEA, para dividir esta estructura en cinco crestas independientes. La separación final de los dedos se logra mediante apoptosis adicional en los espacios interdigitales. Muchos de los defectos digitales que existen se relacionan con esos patrones de muerte celular, entre ellos polidactilia, sindactilia y hendiduras ([Fig. 12-13](#)).

Problemas a resolver

1. Si usted observara la ausencia congénita del radio o defectos digitales, como falta del pulgar o polidactilia, ¿consideraría explorar al recién nacido para identificar otras malformaciones? ¿Por qué?