

Embriología cutánea

Elba Rahil Zurita Malavé, Aracelys Lucia Gallardo, Raquel Carolina Cohen, Marycarmen Ferreiro.

Postgrado de Dermatología. Hospital Universitario de Caracas. rahilmz@yahoo.com

Resumen

El desarrollo del embrión humano es un proceso asombrosamente complejo donde se encuentran implicados intrincados mecanismos de señalización intercelular y factores de transcripción que regirán el destino final de cada célula y su progenie. En esta revisión se describen los fenómenos morfológicos claves que tienen lugar durante el desarrollo fetal de la piel así como también los últimos reguladores moleculares conocidos e implicados en estos procesos. Se señala también la importancia clínica de las alteraciones en el desarrollo embriológico de las diferentes estructuras cutáneas y anexos.

Palabras clave: embriología cutánea, reguladores moleculares.

Abstracts

The development of the human embryo is a surprisingly complex process where intricate mechanisms of cellular signaling and transcription factors that will determinate the final destination of each cell and its descendants are implicated. This revision describes the key morphological phenomena that occur during the fetal development of the skin, as well as the main molecular regulators implicated in these processes. It also emphasizes the clinical importance of the alterations of the embryonic development of the various cutaneous structure and annexes.

Key words: cutaneous embryology, molecular regulators

Introducción

El desarrollo del embrión humano es un proceso asombrosamente complejo, que supone un movimiento, proliferación y muerte celular de enorme magnitud. Todos estos mecanismos se encuentran coordinados por intrincadas cascadas de señalización intercelular que conducen a una activación selectiva de los factores de transcripción, que a su vez rigen el comportamiento, destino de cada célula y su progenie. En esta revisión se describen los fenómenos morfológicos claves que tienen lugar durante el desarrollo fetal de la piel, así como los últimos reguladores moleculares descubiertos a cuyo cargo se encuentra estos procesos. La identificación de este tipo de genes reguladores decisivos contribuye en una enorme proporción a la comprensión de los fenómenos que desembocan en las enfermedades congénitas de la piel y la capacidad de diagnosticar estos procesos en su fase prenatal. El conocimiento cada vez más amplio de los mecanismos subyacentes favorece una mejor atención a los pacientes y en definitiva, un tratamiento más eficaz ⁽¹⁾⁽²⁾.

Desarrollo de la Epidermis

Después de la fecundación, el embrión humano se divide con rapidez y al final de la primera semana comienza a implantarse en la pared uterina. Sus células continúan multiplicándose durante las 3 semanas siguientes a medida que sufren el complejo proceso de la gastrulación, en el que involucionan y se organizan, creando así las tres capas germinativas primarias del embrión: endodermo, mesodermo y ectodermo. Las células ectodérmicas se someten posteriormente a un destino epidérmico o neuroectodérmico⁽²⁾.

Durante el primer mes de la gestación, la primitiva epidermis monolaminar da lugar a una estructura embrionaria especializada: la peridermis, que la cubre hasta que se produzca su queratinización, y después degenera. Las células peridérmicas están unidas entre sí por zonas de intenso contacto y sus caras apicales se encuentran sembradas en microvellosidades, mas tarde, se transforman en grandes ampollas aisladas que después se vuelven múltiples. Durante la queratinización

epidérmica del segundo trimestre, las células peridérmicas se desprenden de la epidermis subyacente y son arrojadas al líquido amniótico pasando a formar parte del vermis caseoso. El desprendimiento de la peridermis probablemente se logra por apoptosis, pues en sus células se ha detectado fragmentación del ADN, así como expresión de las transglutaminasa 1 y 3⁽²⁾.

La estratificación de la epidermis comienza a las 8 semanas de gestación, con la formación de una capa intermedia situada entre la basal y la peridérmica, esta nueva capa es muy proliferativa y se le suman otras nuevas capas a lo largo de las siguientes semanas, de modo que a una edad gestacional de 22 a 24 semanas, la epidermis está integrada por 4 a 5 capas además de la peridermis en degeneración ⁽²⁾⁽³⁾.

El proceso de queratinización epidérmica comienza entre la 22 a 24 semanas, se inicia por la cabeza, la cara, las palmas y las plantas. A las 24 semanas, el estrato córneo está compuesto por unas pocas capas de células queratinizadas. A medida que avanza su desarrollo, los contenidos de los queratinocitos superficiales se modifican y el número de capas aumentan. Al principio, solo se ve una pequeña cantidad de gránulos de queratohialina y cuerpos laminares en la capa de las células granulosas y la disolución de las organelas es incompleta en las escasas capas queratinizadas de la epidermis fetal unidas transversalmente. Este proceso madura a lo largo de las siguientes semanas; con aumento del número de queratinocitos desprovistas de organelas, lo que lleva a la diferenciación final de las capas epidérmicas, que a la mitad del tercer trimestre son similares en su morfología a la piel del adulto ⁽⁴⁾⁽⁵⁾. (Foto 1).

FOTO 1. Micrografía electrónica de la peridermis en feto 60-70 días Edad Gestacional. Loomis CA, Birge MB. Fetal skin development. In: Eichenfield LF, Frieden IJ, Esterly NB, eds. Textbook of neonatal Dermatology. Philadelphia:Wb Saunders, 2004:1:1-17



Importancia clínica de alteraciones en el desarrollo de la epidermis

No se han identificado mutaciones que causen la pérdida total de la especificación epidérmica en el ser humano, casi con seguridad porque tales defectos serían incompatibles con la vida pasado el primer trimestre. Una posible excepción a este principio corresponde a algunos casos de aplasia cutánea congénita, donde las células embrionarias tienen una copia normal del gen implicado y solo unas cuantas sufren la mutación que ocasiona el defecto en la piel. Los defectos de la maduración epidérmica, a diferencia de los que afectan a su especificación precoz, no son raros ya que no influyen negativamente sobre la supervivencia uterina, estas son:

- Ictiosis laminar
- Ictiosis ligada al cromosoma X
- Ictiosis Arlequín
- Ictiosis recesiva
- Bebe colodión
- Displasia ectodérmica
- Prematuros: infección, deshidratación y absorción excesiva de medicamentos y sustancias químicas de aplicación tópica⁽⁶⁾⁽⁷⁾.

Desarrollo de las células especializadas en el interior de la epidermis

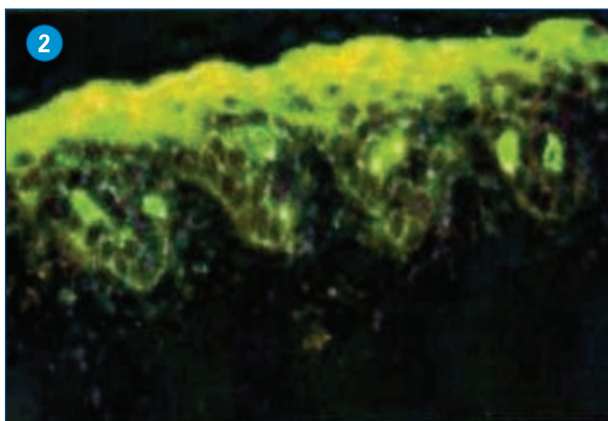
Dos poblaciones de células especializadas (melanocitos y células de Langerhans) emigran hacia la epidermis al comienzo del desarrollo embrionario. Los melanocitos derivan de la cresta neural que se forma a lo largo de la parte dorsal del tubo neural, estando presentes en la epidermis a la mitad del primer trimestre, pero no son funcionales por completo hasta el segundo trimestre. La producción de melanina comienza a los 3-4 meses de edad gestacional y la transferencia de melanosomas a los queratinocitos no se inicia hasta los 5 meses. A pesar de que todos los melanocitos son funcionales y ocupan su posición en el momento del parto, la piel del recién nacido no se encuentra pigmentada del todo y posteriormente se oscurece a lo largo de los primeros meses de vida, este proceso es más pronunciado cuando la pigmentación es más oscura. Al igual que los melanocitos, las células de Langerhans aparecen en la epidermis a lo largo del primer trimestre y se detectan por primera vez en esta zona a los 40 días de edad gestacional, se distingue su morfología dendrítica y la producción de gránulos de Birbeck propios de estas células maduras, que comienza después del paso de embrión a feto a las 8 semanas de edad gestacional ⁽⁸⁾.

Desarrollo de la dermis y la hipodermis

El proceso de especificación de las células mesenquimatosas de la dermis es complejo y no se conoce por completo. El origen de la dermis varía dependiendo de cada zona específica del cuerpo. Por ejemplo, el mesenquima dérmico de la cara y la parte anterior del cuerpo cabelludo procede del ectodermo de la cresta neural, el de la espalda se origina en el miotodermatómero embrionario, y el de las extremidades y la parte ventral del tronco se cree que deriva del mesodermo de la placa lateral. Los fibroblastos embrionarios de la dermis son células pluripotenciales que parecen dar origen a diversos tipos celulares como adipocitos, fibroblastos y células productoras de cartílago⁽⁹⁾.

Las células de Merkel, elementos neuroendocrinos muy innervados que participan en la mecanorecepción, se distinguen por primera vez en la epidermis durante el primer trimestre, siendo evidentes a las 8-12 semanas en epidermis palmoplantar, y luego en la piel interfoliolar⁽⁸⁾ (Foto 2).

FOTO 2. Inmunofluorescencia presencia células de Merkel a las 12 semanas de edad gestacional. Breathnach AS. Embryology of human skin. A review of ultrastructural studies. The Herman Beerman Lecture. J Invest Dermatol 1971; 57: 133-43.



Importancia clínica de alteración de células especializadas

Las migraciones de las células embrionarias procedentes de 2 subpoblaciones distintas desde el punto de vista genético dan lugar a las lesiones cutáneas a lo largo de las líneas de Blaschko, por ejemplo las maculas lineales hipopigmentadas o hiperpigmentadas manifiestan la migración embrionaria de los precursores de los melanocitos derivados de la cresta neural, desde

su origen a lo largo del tubo neural hasta la epidermis estas son: incontinencia pigmentaria, hipomelanosis de Ito, hipermelanosis nevoide lineal y espiral, piebaldismo, síndrome de Waardenburg, albinismo oculocutáneo, mancha mongólica⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾.

Las células dérmicas se encuentran bajo la epidermis a las 6-8 semanas de edad gestacional, aunque éstas serán capaces de sintetizar la mayor parte de los componentes del colágeno (I, II y IV) y algunos integrantes microfibrilares de las fibras elásticas, las proteínas no se reúnen en grandes fibras rígidas. A las 12 a 15 semanas, los cambios progresivos en la organización de la matriz y en las formas de las células distinguen la fina trama de la dermis papilar, situado directamente debajo de la epidermis, de la dermis reticular, más gruesa y profunda. Las grandes fibras de colágeno se reúnen y se acumula en esta última durante el segundo y tercer trimestre. A medida que avanza el desarrollo, la dermis acuosa del embrión se transforma en una dermis más fibrosa y acelular, características de la piel del adulto. En el segundo trimestre, la dermis sustituye su capacidad de reparar sus heridas sin cicatrices por otra forma que si es cicatricial. Al nacimiento la dermis es más gruesa y bien organizada.

El patrón de vascularización dérmica se puede discernir al final del primer trimestre y sufre una amplia remodelación intrauterina, no estando maduro hasta después del nacimiento. Los vasos al principio aparecen por vasculogénesis, en la que se produce una transformación de células precursoras denominadas angioblastos en células endoteliales que se unen para formar vasos, surgiendo nuevos vasos a partir de los ya existentes. A los 45-50 días forman un plano único paralelo a la epidermis y a la unión con el tejido subcutáneo. A las 10 semanas de edad gestacional la vascularización fetal consta de dos plexos bien delimitados e interconectados. Las asas capilares nacen desde estos plexos durante el tercer trimestre en zonas concretas, como las palmas y plantas.

Las redes nerviosas se forman durante o al final del primer trimestre, siguiendo el patrón vascular. La acumulación de la grasa subcutánea comienza en el segundo trimestre y continúa a lo largo del tercero, cuando surgen lobulillos separados por tabiques fibrosos⁽¹⁰⁾.

Importancia Clínica

Las mutaciones en la especificación y el desarrollo de la dermis casi siempre son incompatibles con la vida, a excepción de la dermatopatía restrictiva (no se ha identificado gen implicado), en la cual al microscopio

se evidencia que la dermis carece de fibras elásticas y tienen anexos cutáneos reducidos, lo que hace pensar en un crecimiento y desarrollo insuficiente del mesenquima como causa de la enfermedad como tumores y malformaciones vasculares ⁽¹¹⁾.

Desarrollo de la union dermoepidermica (UDE)

La UDE participa en la adhesión entre los queratinocitos basales y la dermis y aporta resistencia contra las fuerzas de "cizallamiento" de la piel. Se forma a partir de una simple membrana basal genérica en el embrión, se desarrolla hasta formar en el feto una estructura multilaminar compleja durante el segundo trimestre ⁽¹¹⁾.

La UDE embrionaria consta de una lámina densa y una lámina lúcida, únicamente contiene moléculas habituales de la membrana basal de cualquier zona, ej. colágeno IV, laminina, sulfato de heparano y proteoglicanos. Los componentes específicos de la piel aparecen 8 semanas de edad gestacional, a la vez que la estratificación inicial de la epidermis. Los hemidesmosomas, los filamentos y las fibrillas de anclaje se sintetizan en los queratinocitos basales, situándose bajo la lámina densa las fibrillas de anclaje, colágeno tipo VII, laminina 5 y antígenos del péncigo ampollar. A medida que progresa el desarrollo, la UDE plana del embrión adquiere las crestas reticulares y las papilas dérmicas que la caracterizan en el adulto ⁽¹¹⁾.

Importancia clínica

La epidermólisis ampollar engloba un grupo heterogéneo de trastornos ampolares congénitos producidos por mutaciones en los genes que codifican los componentes de la UDE. La proteína afectada determina la gravedad del cuadro, la profundidad en la formación de la ampolla y la participación de los tejidos extracutáneos. Por la considerable morbilidad y mortalidad postnatal, los esfuerzos se han concentrado en su diagnóstico prenatal. Los conocimientos actuales sobre la embriología de la piel se han utilizado para el diagnóstico prenatal de la epidermólisis ampollar distrofica recesiva a las 18-19 semanas de edad gestacional y de la forma Dowling-Meara de la epidermólisis ampollar simple a las 20 semanas. Por el riesgo de muerte fetal (5%) con la biopsia cutánea, se han usado técnicas de biología molecular para determinar el diagnóstico a partir de muestras de vellosidades coriónicas o por la amniocentesis en familias con antecedentes ⁽¹¹⁾.

Desarrollo de los anexos cutaneos

Los anexos cutáneos (pelo, uña, glándulas sudoríparas ecrinas y apocrinas) tienen componentes epidérmicos y dérmicos. Ambos son importantes en la embriogénesis; la porción dérmica orquesta su crecimiento y desarrollo

y la epidermis elabora su producto diferenciado (pelo, uña, sudor) ⁽¹²⁾.

Desarrollo de folículo piloso

La formación del folículo piloso comienza con las señales que la dermis envía hacia las células basales de la epidermis para provocar su agregación focal y la aparición de la placoda o esbozo folicular, estas aparecen en el cuero cabelludo y cara a los 75-80 días de edad gestacional; más tarde surgen en las zonas más caudales del feto y después en las ventrales. La papila dérmica dirige las células de la placoda para que proliferen y se extiendan en profundidad hacia la dermis y formen así el pelo en una fase precoz. La base del futuro folículo piloso se ha invaginado a las 12-14 semanas, rodeando a las futuras células de la papila epidérmica y configurando la cuña del pelo bulboso. La porción superficial del folículo piloso en desarrollo posee dos abombamientos visibles. El más superficial consta de la glándula sebácea en formación, mientras que el más profundo representa el punto de inserción del futuro músculo piloerector y la localización de las futuras células progenitoras foliculares ⁽¹²⁾.

Los folículos pilosos se diferencian en el segundo trimestre, formando siete capas celulares concéntricas distintas (desde la más externa hasta la interna):

- Vaina radicular externa (porción superior de origen ectodérmico, se continua con la epidermis interfolicular y sufre una queratinización y la porción inferior no forma una capa granular ni estrato córneo)
- Vaina radicular interna: capas de Henley y de Huxley y una cutícula, formada por células pruripotenciales de la matriz procedentes de la base del folículo piloso, las cuales se diferencian y emigran hacia la superficie cutánea.
- Cutícula
- Corteza
- Medula del tallo del pelo: deriva al igual que las dos anteriores de la célula de la matriz.

El canal del pelo se termina de formar a las 19-21 semanas de edad gestacional, son visibles y siguen aumentando hasta las 24-28 semanas, (FOTO 3), cuando abandona la fase de crecimiento activo (anágena) y pasa a la breve fase de degeneración (catágena) antes de entrar en la fase de reposo (telógena). Luego, los folículos comienzan su segundo ciclo vuelven a la fase anágena; los pelos nuevos crecen y empujan al primer grupo de pelos telógenos, que se desprenden al líquido amniótico.

FOTO 3. Folículo piloso a las 24 semanas de edad gestacional. Holbrook KA, Hoff MS. Structure of the developing human embryo and fetal skin. Semin Dermatol 2000 3: 185-202



El ciclo del pelo a través de las fases anágena, catágena y telógena continúa durante toda la vida, pero se vuelve asincrónica en cada pelo tras el nacimiento. El tercer ciclo del pelo se inicia en el periodo perinatal y conduce al desprendimiento de la segunda onda del lanugo fino. La mayoría de los pelos se vuelven más gruesos y recios con los siguientes ciclos de crecimiento, da lugar al vello y después al pelo definitivo. El vello de las zonas anatómicas sensibles a los andrógenos, como las axilas, barba, se transforman en pelos definitivos oscuros durante la adolescencia ⁽¹²⁾.

Desarrollo de las glándulas sebáceas

Su desarrollo es paralelo al folicular, la futura glándula sebácea es visible alrededor de la 13-14 semana de edad gestacional; su capa proliferativa externa genera células lipógenas que acumula progresivamente lípidos y sebo hasta haber acabado su diferenciación, en cuyo momento se desintegran y liberan sus productos hasta la porción superior del canal del pelo. Las glándulas sebáceas presentan mayor actividad al nacer, involucionan en el periodo neonatal y luego aumentan nuevamente en la adolescencia ⁽¹²⁾.

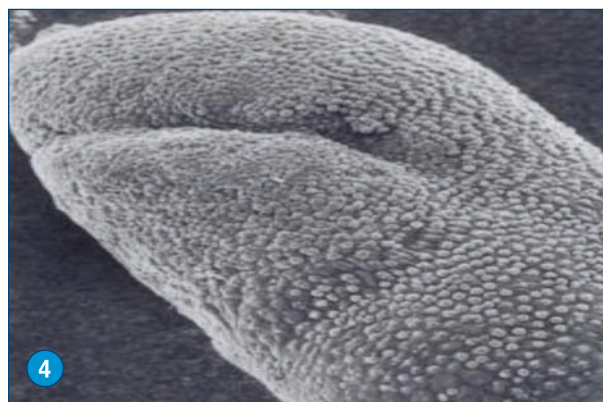
Desarrollo de la uña

Su desarrollo comienza entre las 8-10 semanas de edad gestacional y se completa al quinto mes. La superficie rectangular plana del futuro lecho ungueal en la punta dorsal de los dedos se encuentra al principio limitada por unos pliegues visibles en esta fase. Una cuña derivada del ectodermo se invagina en dirección oblicua hacia el mesenquima a lo largo del extremo proximal del área inicial de la uña, formando el pliegue ungueal, que más tarde darán lugar a la lamina ungueal diferenciada, se hallan ventrales al pliegue proximal de la

uña. El lecho ungueal situado en la parte dorsal del dedo es la primera estructura cutánea que se queratiniza, más o menos a las 11 semanas; esta empieza en su zona distal y a continuación sigue a través de ella hacia el pliegue proximal de la uña (Foto 4). La uña primitiva aun preliminar se desprende con facilidad y es remplazada por la dura lamina ungueal diferenciada que emerge desde abajo del pliegue ungueal proximal durante el cuarto mes de la gestación y cubre por completo el lecho ungueal al quinto mes ⁽¹³⁾.

La alteración en la embriogénesis de la uña puede ocasionar anoniquia que acompaña enfermedades por alteración ectodérmica como la ictiosis, fenómeno de Raynaud, liquen plano, enfermedades exfoliativas graves ⁽¹⁴⁾.

FOTO 4. Desarrollo de la uña. Micrografía digital 85 días de edad. Limites del campo ungueal marcados por pliegues. Holbrook KA, Hoff MS. Structure of the developing human embryo and fetal skin. Semin Dermatol 2000 3: 185-202.



Desarrollo de las glándulas sudorípara ecrina y apocrina

Las glándulas sudoríparas palmoplantares empiezan a desarrollarse durante el primer trimestre y acaban este proceso en el segundo. Su desarrollo consiste en la formación de grandes abombamientos mesenquimatosos o almohadillas en las palmas y en las plantas entre los 55 y 65 días de edad gestacional. En la epidermis que cubren a estas almohadillas se inducen unas crestas ectodérmicas paralelas entre las semanas 12 y 14. Las curvas y espirales formadas por estas crestas originan los característicos dermatoglifos o "huellas dactilares" que se pueden ver en la punta de los dedos al quinto mes de la gestación ⁽¹⁵⁾.

Entre las semanas 14 y 16 de edad gestacional comienzan a brotar los gérmenes de cada glándula ecrina a lo largo de las crestas ectodérmicas a unos intervalos espaciales regulares. A las 16 semanas se forman estructuras glandulares en su porción terminal quedando visibles las células secretoras y mioepiteliales. La canalización del componente dérmico del conducto ecrino es completa a las 16 semanas de edad gestacional; esto sucede debido a la desaparición de las adhesiones desmosómicas junto con la parte más interna de las superficies ectodérmicas, a la vez que se observa la adhesión entre las células del conducto y las paredes glandulares.

Las glándulas ecrinas interfoliculares y las apocrinas se forman a partir del quinto mes de gestación. Las apocrinas suelen derivar de la porción superior del folículo piloso, por el contrario las ecrinas interfoliculares se originan independientemente. Los cordones de las células glandulares se alargan y a los 7 meses de edad gestacional se pueden visualizar las células claras y oscuras productoras de mucina, características de las glándulas apocrinas. Las glándulas ecrinas no actúan en el útero sino que maduran y comienzan su actividad en el periodo post- neonatal ⁽¹⁵⁾.

En general cuando existen alteraciones en la formación de los anexos cutáneos se producen algunas de las siguientes entidades clínicas:

- Síndrome uña- rotula
- Síndrome del carcinoma basocelular nevoide
- Displasias ectodérmicas
- Síndrome de queratitis-ictiosis-sordera

Células progenitoras cutáneas

Las células basales de la epidermis embrionaria primitiva no estratificada son pluripotenciales y tienen la capacidad de originar la mayor parte de los tipos celulares que aparecen en la epidermis superficial y en las diversas faneras. Al iniciar la morfogénesis cutánea, se especializan para mantenerse como una célula epidérmica superficial o para participar en la configuración de los crecimientos en profundidad de las faneras. Cuando la epidermis y sus anexos asociados finalizan su diferenciación, la mayoría de las células pierde su propiedad para formar otros tipos de células epidérmicas y para auto renovarse a largo plazo. En la epidermis normal solo unas pocas células progenitoras conservan su capacidad de generar tipos celulares en diferenciación y células hijas susceptibles de innumerables divisiones celulares. En el folículo piloso, estas células progenitoras se encuentran restringidas a la denominada área de abombamiento, que queda justo por debajo de la glándula sebácea y adyacente al

punto de inserción del músculo piloerector, proliferando cuando el pelo vuelve a entrar en fase anágena. Estas células progenitoras de los anexos brindan una importante reserva ectodérmica, lo que permite la reconstrucción de la epidermis superficial después de varias heridas, como sucede en las quemaduras de segundo grado. En un futuro se podrán emplear para crear piel biotecnológica con el fin de tratar diversas enfermedades cutáneas crónicas, también como biosintéticos para fabricar factores segregados, como la insulina ⁽¹⁶⁾.

Diagnóstico prenatal de las genodermatosis

La mayoría de las genodermatosis son incompatibles con la supervivencia a término o se asocian con una morbilidad y mortalidad considerables tras el parto, lo que hace recomendable su diagnóstico prenatal. La biopsia cutánea fetal, para la década de 1980, se convirtió en la primera técnica existente para el diagnóstico prenatal de las enfermedades hereditarias de la piel. Estas se obtienen entre las 19 y 22 semanas de edad gestacional bajo control ecográfico; la forma de Herlitz de la epidermólisis ampollar de la unión y la hiperqueratosis epidermolítica fueron las primeras diagnosticadas en fase prenatal. A medida que se han descubierto los genes causantes de muchas genodermatosis y el estudio de ADN a partir de muestras de vellosidades coriónicas o por amniocentesis han remplazado la biopsia cutánea fetal, ya que representan menos riesgos para la madre y el feto. Sin embargo la biopsia fetal sigue siendo el método diagnóstico de elección para unas pocas enfermedades, como la ictiosis en arlequín o dermatopatía restrictiva, cuyas bases genéticas responsables, no se ha identificado ⁽¹⁷⁾.

En la actualidad el ADN fetal (10 semanas de EG) permite diagnosticar un número cada vez mayor de genodermatosis en fase prenatal como lo son:

- Epidermólisis ampollar (distrófica, de la unión, simple)
- Albinismo oculocutáneo de tipo I
- Síndrome de Netherton
- Síndrome de Darier
- Síndrome de Menkes
- Síndrome de EEC
- Disqueratosis congénita (recesiva ligada al cromosoma X, autosómica dominante)
- Ictiosis laminar
- Enfermedad de Fabry
- Paquioniquia congénita
- Síndrome de Sjögren-Larsson
- Mucopolisacaridosis de Hunter de tipo II

El diagnóstico de los miembros afectados de la familia se debe determinar antes del examen prenatal, obteniendo el ADN de los padres y de algún hermano afectado, antes de la concepción para encontrar el gen la mutación patógena.

El diagnóstico genético previo a la implantación puede realizarse y permite la determinación prenatal antes de que el embrión de implante y comienza el embarazo, requiere el uso de la fertilización in vitro, tomando una o dos células del embrión en la fase de blastocito (6-10 células)(23). El ADN celular se amplifica mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y se analiza la existencia de mutaciones; a continuación, se seleccionan los embriones sanos para su implantación. Este procedimiento se empleó por primera vez para la fibrosis quística y desde entonces se ha utilizado para un amplio abanico de trastornos como:

- Síndrome de Marfan
- Epidermólisis ampollar de la unión de Herlitz.
- Poliposis cólica adenomatosa familiar
- Corea de Huntington
- Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth de tipo 1^a
- Síndrome de Lesch-Nyhan
- Enfermedad de Tay-Sachs

Se ha determinado el sexo del embrión, con el fin de encontrar los afectados por incontinencia pigmentaria, un síndrome del cromosoma X frágil y distrofia muscular de Duchenne. Esta técnica es muy costosa y bajo índice de embarazos a término.

En la actualidad existen muchos centros que ofrecen pruebas prenatales para la genodermatosis. Está Genetest a cargo de la Facultad de Medicina de la Universidad de Washington y bajo los auspicios de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos; tiene una página electrónica ([http:// www.genetests.org](http://www.genetests.org)) con detalladas descripciones de un gran número de enfermedades hereditarias(entre ellas los trastornos de la piel) incluyendo los criterios diagnósticos y vínculos prácticos con imágenes clínicas y con base de datos Medline; además aporta información sobre consejo genético, las pruebas genéticas existentes, los recursos para el paciente y las direcciones de contacto con los laboratorios dedicados al tema ⁽¹⁸⁾.

Conclusiones

- La morfogénesis de todos los componentes de la piel se encuentra al final del primer trimestre, con la excepción de las glándulas sudoríparas de las

palmas y plantas.

- La diferenciación de la epidermis y de sus anexos se produce sobre todo durante el segundo trimestre.
- A medida que avanza el desarrollo, la dermis se transforma desde una matriz celular, muy hidratada, parecida a un gel, hasta una red acelular más fibrosa y rígida
- Los anexos cutáneos tienen componentes epidérmicos y dérmicos; su desarrollo normal depende de la interacción coordinada y precisa de las primitivas epidermis y dermis
- Los reguladores moleculares importantes para el desarrollo embrionario normal de la piel pueden sufrir una mutación en los tumores cutáneos

Bibliografía

1. Holbrook KA. Structure and function of the developing human skin. In: Goldsmith LA, ed. Physiology, Biochemistry, and Molecular Biology of the Skin, vol 1. New York: Oxford Press, 1991:63-110.
2. Loomis CA, Birge MB. Fetal skin development. In: Eichenfield LF, Frieden IJ, Esterly NB, eds. Textbook of Neonatal Dermatology. Philadelphia: WB Saunders, 2001:1-17.
3. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), National Center for Biotechnology Information. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM>
4. Sybert VP. Genetic Skin Diseases. Oxford Monographs on Medical Genetics N°33. New York: Oxford University Press, 2007.
5. Yancopoulos GD, David S, Gale NW, et al. Vascular- specific growth factors and blood vessel formation. Nature. 2000;407: 242-8.
6. Palokawska RR, Piacentini M, Bartlett R, et al. Apoptosis in human skin development: morphogenesis, periderm, and stem cells. Dev Dynamics. 1994; 199:176-88.
7. Happle R. Mosaicism in human skin. Understanding the patterns and mechanisms. Arch Dermatol. 1993;129:1460-70.
8. Moll I, Lane AT, Franke WW, Moll R. Intraepidermal formation of Merkel cells in xenografts of human fetal skin. J Invest Dermatol. 1990;94:359-64.
9. Cass DL, Bullard KM, Sylvester KG, et al. Wound size and gestational age modulate scar formation in fetal wound repair. J Pediatr Surg. 1997;32: 411-15.
10. Johnson CL, Holbrook KA. Development of human embryonic and fetal dermal vasculature. J Invest Dermatol. 1989;93:10S-17S.
11. Uitto J, Pulkkinen L. Molecular genetics of heritable blistering disorders. Arch Dermatol 2001;137:1458-61.
12. Millar SE. molecular mechanisms regulating hair follicle development. Invest Dermatol 2002;3:199-209.
13. Zaias N. Embryology of the human nail. Arch Dermatol 1963;87:37-53
14. Hashimoto K, Gross BG, Nelson R, Lever WF. The ultrastructure of the skin of human embryos III. The formation of the nail in the 16-18 week old embryo. J Invest Dermatol 1966;47:205-17.
15. Loomis, CA. Development and morphogenesis of the skin. Adv Dermatol 2001;17:183-210.
16. Tsai RY, Kittappa R, McKay RD. Plasticity, niches and the use of stem cells. Dev Cell 2002;2(6):707-12. Review
17. Eady RAJ, McGrath JA. Genodermatosis. Rodeck CH, Whittle MJ, eds. Fetal Basic science and clinical practice. Churchill Livingstone, 1999:453-4
18. [<http://www.genetests.org>]