

Consideraciones sobre las teorías de la neurulación en humanos

Considerations on the theories of neurulation in humans

Dr. José Ángel Chávez Viamontes

Universidad de Ciencias Médicas de Camaguey. Camaguey, Cuba.

Estimado Director:

La neurulación es un proceso que comienza en la tercera semana del desarrollo embrionario, la inducción ejercida por las interacciones tisulares entre el ectodermo, el mesodermo paraxial y la notocorda, hacen que la placa neural eleve sus bordes, los cuales confluyen y se fusionan en la línea media formando el tubo neural (TN), primordio del sistema nervioso central. Varias teorías explican este proceso, en los textos básicos de embriología aparece la teoría de la cremallera, según el TN comienza a cerrarse de forma continua a partir de su porción media y desde allí se orienta hacia sus extremos o neuroporos anterior y posterior, los que cierran alrededor de los días 25 y 27 respectivamente. La ausencia de cierre del TN trae como consecuencias defectos de cierre del tubo neural (DCTN).^{1, 2}

En 1993 Van Hallen, et al,³ extrapolando resultados de estudios realizados en ratones propuso una nueva teoría, la de los múltiples puntos de cierre del tubo neural (TMPCTN), según la cual el punto uno se localiza a nivel cervical, el dos es la unión del procéfalos y el mesocéfalos, el punto tres se encuentra en el extremo más cefálico del tubo neural, el cuatro en la porción inferior del rombocéfalos y el punto cinco en el extremo más caudal del TN. El punto tres orienta el cierre en dirección caudal, los puntos cuatro y cinco tienen una orientación cefálica y los otros puntos cierran bidireccionalmente.

Según esta teoría un fallo en el cierre del punto uno daría lugar a espina bífida quística, (mielomeningocele), el punto dos sin cerrar causaría anencefalia, la craneoquisis aparece al no cerrarse los puntos uno, dos y cuatro, y la no fusión del punto tres es rara, pero de producirse ocasionaría una fasciosquisis, fisura facial media desde el labio superior hasta el área frontal.^{2, 3}

Otros autores respaldan la TMPCTN desde perspectivas disímiles. Ahmad, et al,⁴⁻⁶ se basa en reportes de casos de múltiples DCTN, mientras Sanchis y Martínez-

Frías,^{7,8} hacen una aproximación a la neurulación normal a partir de la clasificación de los DCTN.

Un interesante estudio publicado por Nakatsu, et al,⁹ en el año 2000 describe los resultados de la observación de 68 embriones externamente normales en estadio de neurulación y 98 embriones con DCTN, excepto los portadores de holoprosencefalia. La muestra se eligió de la colección de 44000 embriones humanos preservados a partir de interrupciones de embarazos por causas sociales, amenazas de aborto o abortos espontáneos en el Centro para la Investigación de Anomalías Congénitas en la Universidad de Kyoto, Japón.

Basados en las observaciones de esos embriones humanos, se proponen el siguiente modelo: el cierre del TN comienza a nivel de la futura región cervical, sitio que es generalmente aceptado como iniciador del cierre en humanos (Sitio A), el cierre desde este punto avanza tanto rostral, para encontrarse con el punto B caudalmente, cerrando la totalidad del raquis hasta el neuroporo posterior. El sitio B se encuentra en la frontera entre el mesencéfalo y el rombencéfalo, y también avanza en ambas direcciones, el sitio C está situado en el extremo rostral del surco neural y avanza caudalmente para encontrarse con el avance en dirección cefálica del punto B, cerrando el neuroporo anterior.

Se establece una clasificación etiopatogénica que agrupa en seis tipos los DCTN según el modelo de puntos A, B y C. Nakatsu, et al,⁹ concluyeron que el cierre del tubo neural en humanos ocurre en múltiples sitios pero este difiere de los modelos descritos en otras especies animales.

En el año 2002, un artículo publicado en la revista *Teratology*, firmado por O' Rahilly y Muller,¹⁰ expone que ante el reporte de múltiples puntos de fusión de los pliegues neurales en ratones, se ha generalizado el criterio de que un patrón similar puede ser válido para el humano y en la ausencia de evidencia embriológica se aclama que tal patrón puede discernirse clasificando defectos del tubo neural. Para corroborar las teorías existentes reevaluaron los pliegues, tubos neurales y neuroporos de 98 embriones humanos en estadio de neurulación, y de ellos 61 fueron controlados por reconstrucciones gráficas de precisión.

Como resultado obtuvieron que en una extensa serie de embriones humanos aparecen sucesivamente dos nuevos sitios de fusión: Alfa, en la región del rombencéfalo, con dirección de cierre rostral, caudal y Beta en la región del procencéfalo con avance solo caudal. Otro resultado fue la presencia de locus de fusión altamente variables, sin estabilidad en frecuencia ni posición, cuya existencia es conocida hace más de medio siglo.

O' Rahilly y Muller¹⁰ concluyeron que no existe evidencia embriológica de un patrón de múltiple puntos de cierre en el humano, tal como se ha descrito en ratones y que la construcción de detalles embriológicos de información derivada de otras especies filogenéticamente distantes o del examen de anomalías, está propensa a errores. Además se plantea que si bien los DCTN, han sido revisados en base a cinco, cuatro o tres puntos de fusión, pueden interpretarse también basados en dos puntos.

Ante todo lo expuesto, ¿sería inminente la necesidad de sustituir la teoría del cierre continuo o en cremallera por la teoría de los múltiples puntos de cierre en la enseñanza de la embriología de pregrado y postgrado? Los argumentos de O' Rahilly y Muller hacen esta disyuntiva aún más rica y problemática, donde se evidencia que la embriología experimental aún no ha dicho la última palabra al respecto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sadler T. Central nervous system. En: Langman's medical embryology. 10ma ed. EUA: Lippincott Williams and Wilkins; 2006.p. 285-315.
2. Moore K, Persaud T. The nervous system. En: The developing human. Clinically oriented embryology. 7ma ed. China: WB Saunders; 2003.p. 427-462.
3. Van Allen MI, Kalousek DK, Chernoff GF, Juriloff D, Harris M, McGillivray BC, et al. Evidence for multi-site closure of the neural tube in humans. *Am J Med Genet* 1993; 47:723-43.
4. Ahmad FU, Agrawal D, Mahapatra AK. Triple meningocele: Cause for a new theory?. *J Pediatr Neurosci* 2007; 2:33-4.
5. Ahmad FU, Dwarakanath S, Sharma BS, Mahapatra AK. Multiple Neural Tube Defects: A Clinical Series of Seven Cases and Their Embryological Basis. *Pediatric Neurosurgery* 2008; 44:280-287.
6. Ahmad FU, Mahapatra AK. Neural tube defects at separate sites: further evidence in support of multi-site closure of the neural tube in humans. *Surg Neurol* 2009; 71(3):353-6.
7. Sanchis Calvo A, Martínez- Frías ML. Estudio clínico epidemiológico de los defectos del tubo neural clasificados por los cinco puntos de cierre del mismo. *An Esp Pediatr* 2001; 54(2):165-73.
8. Sanchis Calvo A, Martínez Frías ML. Comparación de las características epidemiológicas de los defectos del tubo neural clasificados según el fallo de los distintos puntos de cierre. *An Esp Pediatr* 2002; 57(5):457-65.
9. Nakatsu T, Uwuabe C, Shiota K. Neural tube closure in humans initiates at multiple sites: evidence from human embryos and implications for the pathogenesis of neural tube defects. *Anat Embryol* 2000; 201:455.
10. O' Rahilly R, Muller F. The two sites of fusion of the neural folds and the two neuropores in the human embryo. *Teratology* 2002; 65(4):162-70.

Recibido: 1ro de noviembre de 2010
Aprobado: 2 de diciembre de 2010

Dr. José Ángel Chávez Viamontes. Especialista de II Grado en Embriología Clínica. Máster en Atención Integral al Niño. Profesor Asistente. Universidad de Ciencias Médicas de Camaguey. Camaguey, Cuba. Email: jchavez@finlay.cmw.sld.cu