


Cresta neural, cuarta hoja, germinativa embrionaria

Neural crest, fourth embryony germinative leaf

Dra. Yasmín Rodríguez Acosta^{1*,**}  <https://orcid.org/0000-0002-5829-5150>

Dra. María Elena Blanco Pereira^{1,***}  <https://orcid.org/0000-0003-2550-9252>

Dra. Elsa Juana Luna Ceballos^{1,****}  <https://orcid.org/0000-0002-2222-6313>

Est. Daniela de la Caridad González González^{1,*****}  <https://orcid.org/0000-0002-3216-8946>

Est. María Karla de Armas Gómez^{1,*****}  <https://orcid.org/0000-0002-4599-9474>

Est. Arturo David Rodríguez Cabrales^{1,*****}  <https://orcid.org/0000-0001-6943-7225>

¹Universidad de Ciencias Médicas de Matanzas, Cuba.

* Autor de la correspondencia: yazmin.mtz@infomed.sld.cu

RESUMEN

Las células de la cresta neural son pluripotenciales y son llamadas la cuarta hoja germinativa del embrión. Con el objetivo de estructurar los referentes teóricos actualizados que sustenten la afirmación precedente y que constituirá material de estudio para los estudiantes de las Ciencias Médicas, se realizó la revisión de 28 referencias bibliográficas, de ellas 89% actualizadas. Estas células aparecen durante la neurulación y pasado este proceso transitan de epitelial a mesenquimatosas; migran siguiendo señales de la matriz extracelular a todo el cuerpo del embrión diferenciándose en tejidos disimiles. Muy vinculados en su evolución a mecanismos epigenéticos, hacen a esta población celular vulnerables a ser dañadas invocándose en

la etiología de diferentes defectos congénitos y enfermedades crónicas no transmisibles como cáncer. Como conclusión por su pluripotencialidad y por los mecanismos moleculares que distinguen su evolución son consideradas por muchos autores la cuarta hoja germinativa del embrión.

Palabras claves: cresta neural; neuroectodermo; neurulación; neurocristopatías

SUMMARY

Neural crest cells are pluripotentials, and are called the fourth germinative leaf of the embryo. With the objective of structuring the updated theoretical referents backing up the precedent affirmation that will be study material for the students of Medical Sciences, the authors reviewed 28 bibliographic references, 89 % of them updated. These cells appear during neurulation and after this process they transit from epithelial to mesenchymal; following extracellular matrix signals, they migrate to the whole embryo body differentiating themselves in dissimilar tissues. Tightly related in their evolution to epigenetic mechanisms, this cell population is very likely to be damaged and so they are invoked in the etiology of different congenital defects and noncommunicable chronic diseases like cancer. In conclusion, due to their pluripotentiality and the molecular mechanisms distinguishing their evolution, many authors consider them the embryo's fourth germinative leaf.

Key words: neural crest; neuroectoderm; neurulation; neurocrestopathies

Recibido: 01/10/2019

Aceptado: 09/03/2019

INTRODUCCIÓN

Las células de la cresta neural (CCN) constituyen una población celular que aparecen en la tercera semana de vida embrionaria, cuando se inicia el proceso de neurulación y los mecanismos morfogenéticos que caracterizan su desarrollo son la migración celular y la diferenciación.^(1,2) Estas células constituyen una población celular multipotente, capaz de originar diversos tipos celulares. Por su capacidad migratoria han sido llamadas las exploradoras del embrión, pues migran distancias extremadamente largas, siguiendo vías específicas y colonizando casi todos los tejidos del embrión.⁽³⁾

Aunque su existencia se conoce desde hace más de un siglo, no es hasta el presente, cuando se dispone de métodos adecuados con marcadores biológicos estables, anticuerpos monoclonales, tinciones intracelulares y marcadores genéticos, que se ha

convertido en uno de los componentes más estudiados del embrión vertebrado, sobre todo en aves por su accesibilidad y por la disponibilidad de marcadores específicos. Salvo en algunos detalles estructurales ínfimos, estudios recientes evidencian que toda la información obtenida en las aves se puede aplicar directamente en los embriones de mamíferos.⁽⁴⁾

Aún cuando la cresta neural es una estructura efímera en etapas tempranas del desarrollo embrionario de los vertebrados, constituida por unas pocas células, constituye un aspecto relevante del mismo. Se forma de acuerdo a un gradiente rostro caudal a lo largo del eje del cuerpo y libera células de libre movimiento parecidas a las del mesénquima que siguen rutas de migración definidas en tiempos precisos del desarrollo, alcanzando sitios embrionarios, objetivo donde finalmente se establecen y diferencian. Varias de las vías de señalización que controlan la migración en las CCN también regulan las metástasis tumorales y resulta tan importante su evolución durante la ontogenia que ha llegado a ser nombrada "la cuarta capa germinal".^(4,5)

El desarrollo comprensivo de la cresta neural es importante porque estas células están involucradas en una colección variada de defectos de nacimiento como cardiopatías congénitas, defectos craneofaciales, y de enfermedades como la enfermedad de Hirschprung, el melanoma y la neurofibromatosis.^(2,4)

Debido a la diversidad de estructuras que se originan a partir de la cresta neural, las anomalías resultantes del fallo en su desarrollo que pueden ser congénitas o adquiridas, aisladas o asociadas formando síndromes.⁽⁵⁻⁷⁾

Los autores del presente estudio referencial se trazan como problema científico ¿existirán referentes teóricos que sustenten que la cresta neural es la cuarta hoja germinativa del embrión?

El objetivo es estructurar los referentes teóricos actualizados que sustenten que las células de la cresta neural son consideradas como la cuarta hoja germinativa del embrión y que constituya material de estudio para los estudiantes de las Ciencias Médicas.

MATERIALES Y MÉTODO

La revisión bibliográfica se realizó mediante una búsqueda en la Biblioteca Virtual de Salud de Infomed en las bases de datos Medline Complete, Pubmed central, Clinical Key, Scielo regional y Scielo Cuba. Se utilizaron los descriptores: cresta neural, neuroectodermo, neurulación, neurocristopatías.

La búsqueda se realizó entre los meses de diciembre de 2018 a marzo de 2019. Se seleccionaron los estudios originales y revisiones bibliográficas sobre evolución del ectodermo, cresta neural, malformaciones y neurocristopatías. Fueron revisados un total de 67 trabajos de los cuales se escogieron 28 por su calidad y ajuste al tema, actualizadas 89%.

La información fue procesada utilizando el paquete de programas Microsoft Office 2016.

DISCUSIÓN

Filogenia de la cresta neural

La cresta neural es considerada como una innovación de los vertebrados, constituyendo elementos clave en el desarrollo de estructuras vitales que le han permitido a especies diferentes adaptarse de mejor manera al medio ambiente.⁽⁵⁾

Su descubrimiento aconteció en 1868 por el anatomista suizo Wilhelm His, quien identificó una banda de células que se encontraban a manera de un sándwich entre el ectodermo embrionario y el tubo neural durante la etapa de neurulación en embriones de pollo. Esta banda de células fue llamada por His como *zwischenstrango* "cordón intermedio" y fueron descritas como una población de células que daría origen a los ganglios craneales y espinales.^(5,6)

Sin embargo, sería Arthur Milnes Marshall en 1879 quien denominaría a estas células como hoy en día se reconocen: células de la cresta neural. Aunque inicialmente este grupo de células fue asociado al origen de ganglios y nervios, fue Julia Platt en 1897, quien demostró tras sus estudios en embriones de peces, que estas células contribuyen en la formación de los cartílagos de la cabeza y de la dentina de los dientes; pero solo los estudios de Sven Horstadius 50 años después, demostraron que una gran cantidad de tejidos y estructuras se forman a partir de la migración de las CCN.⁽⁵⁾

En cuanto a su origen evolutivo el surgimiento de las CCN coincide con el surgimiento de los vertebrados, los cuales pertenecen al filo de los cordados.^(1,5) Además le fue ampliando a este grupo el perfeccionar un estilo de vida depredador.⁽²⁾

Ontogenia

Tras el proceso de gastrulación que ocurre durante la tercera semana de gestación se originan las tres hojas germinativas del embrión, el endodermo, mesodermo y ectodermo. Ésta última hoja adopta la forma de un disco más ancho en la región cefálica que en la caudal. El aspecto de la notocorda y del mesodermo precordal hacen que el ectodermo suprayacente se engruese para formar la placa neural. Las células de la placa constituyen el neuroectodermo y esta inducción representa el primer eslabón en el proceso de neurulación, mediante el cual la placa neural produce el tubo neural.^(1,2,4)

La inducción de la placa neural se debe a la regulación de señalización del factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF) junto con la inhibición de la actividad de la proteína morfogénica ósea 4 (BMP4), la cual pertenece a la familia del factor de transformación del crecimiento (TGF-) que desplaza centralmente al ectodermo y al mesodermo. La señalización de FGF tal vez promueve una vía neural mediante un

mecanismo desconocido mientras evita la transcripción de BMP y regula la expresión de cordina y nogina que inhiben la acción de BMP.^(1,2,4)

Conforme la placa neural va alargándose, sus bordes laterales se elevan para producir los pliegues neurales y la región medial deprimida da origen al surco neural. En forma gradual los pliegues neurales se acercan uno a otro en la línea media donde se fusionan. La fusión comienza en la región del futuro cuello del embrión y avanza en dirección cefálica y caudal, formándose, de esta manera el tubo neural. Mientras la fusión no esté completa, los extremos cefálico y caudal del tubo neural se comunican con la cavidad amniótica a través de los neuroporos anterior o craneal y posterior o caudal, respectivamente. El neuroporo craneal se cierra aproximadamente en el día 25, en tanto que el neuroporo posterior lo hace en el día 28.^(1,2)

En ese momento la neurulación ha terminado y el sistema nervioso central está representado por una estructura tubular cerrada con una parte caudal estrecha, la médula espinal, y una parte cefálica mucho más ancha, el encéfalo.^(1,2)

Mecanismo de formación de las células de la cresta neural

En la medida que los pliegues neurales se elevan y fusionan, las células en el borde lateral o cresta neural del neuroectodermo empiezan a separarse de sus vecinos. Esta población celular, pasa por una transición epitelio-mesenquimatosa al salir del neuroectodermo con una migración y desplazamiento activos para entrar en el mesodermo subyacente.^(1,2,4)

La regulación molecular de la inducción de las células de la cresta neural requiere interacción en el límite articular de la placa neural y del ectodermo superficial. Las concentraciones intermedias de BMP se establecen en esta parte, mientras que las células de la placa neural quedan expuestas a niveles muy bajos y las células del ectodermo superficial, a niveles sumamente altos.

Las proteínas nogina y cordina regulan dichas concentraciones al actuar como inhibidores de BMP. Junto con las proteínas FGF y WNT (del ectodermo de superficie), las concentraciones intermedias de BMP, son las señales que inducen la expresión de PAX3 y otros factores de transcripción que actúan sinérgicamente. A su vez, estos factores inducen una segunda oleada de factores como SNAIL y FOXD3, los cuales especifican las células como cresta neural, y SLUG que promueve la migración de las células de la cresta neural desde el neuroectodermo.^(1,2,8,9)

Por tanto, el destino de la capa germinal ectodérmica depende de las concentraciones de BMP. Los altos niveles inducen la formación de la epidermis, concentraciones muy bajas dan origen al ectodermo neural y los niveles intermedios en el borde de la placa neural y del ectodermo superficial inducen la cresta neural.^(4,9)

Una vez conformada estructuralmente, la cresta neural se puede regionalizar en tres dominios a partir de señales inductoras provenientes de la placa neural y del ectodermo superficial (Wnt, Bmp4 y Bmp7). El primer dominio las CCN craneales o cefálicas asociadas a los rombómeros 1 y 2 que migran en sentido dorsolateral para producir el mesénquima craneofacial del primer arco faríngeo que se diferencia en cartílago, hueso, neuronas craneales, células gliales, melanocitos y tejidos conectivos de origen mesenquimático de la cara. En esta región las células invaden los arcos y las bolsas faríngeas para dar origen a las células del timo, los odontoblastos, los huesos

martillo y yunque del oído medio, los huesos de la cara y la mandíbula, asociadas al rombómero 4 que migran al segundo arco faríngeo y dan origen al hueso hioides y el hueso estribo del oído medio, y asociadas al rombómero 6 y 7 que migran hacia el tercer arco faríngeo.^(4,5,8)

El segundo dominio las CCN del tronco asociadas a los somitas 6 en adelante que migran en tres rutas, en sentido ventrolateral para formar los cartílagos de la columna vertebral, los ganglios raquídeos dorsales y la médula suprarrenal, en sentido ventral para formar los ganglios simpáticos, las células cromafines de la médula suprarrenal y los grupos de neuronas que rodean a la aorta, y en sentido dorsolateral para diferenciarse en los melanocitos que invaden la epidermis y los folículos pilosos.^(4,5,10)

En el caso del dominio 3 las CCN vagales y sacras asociadas al romboencéfalo posterior que forman los ganglios parasimpáticos entéricos del intestino; y las CCN cardíacas, las cuales se diferencian en melanocitos, neuronas, cartilago, tejido conectivo del tercero, cuarto y sexto arcos faríngeos y el tabique troncoconal del corazón.^(4,11)

Separación o delaminación de las CCN del tubo neural

La separación o delaminación de las CCN y su posterior migración representa una característica esencial del neuroectodermo. Para que estas células se desprendan e inicien el proceso de migración, proteínas de adhesión célula-célula de los desmosomas y célula-membrana basal de los hemidesmosomas deben actuar de forma coordinada junto con componentes del citoesqueleto, proteínas de la matriz extracelular y factores de transcripción (TGF- 1 y TGF- 2).^(3,5,12)

Este proceso morfogenético requiere del control genético de diferentes señales expresadas a lo largo del dorso del tubo neural, a la supresión en la región cefálica de BMP4 y al desarrollo de los somitas a través de la relación molecular entre el mesodermo intraembrionario paraxial y el neuroectodermo. Otros grupos de genes dependientes de la expresión inicial de BMP y asociados a la separación de las CCN del tubo neural son Snail2, que regula la delaminación en la región cefálica tras promover factores que disocian las uniones estrechas entre células; FoxD3 esencial en la especificación de células ectodérmicas como CCN; Pax3 que media la comunicación entre el ectodermo, tubo neural y el mesodermo de los somitas, rhoB que se une al complejo caderina-catenina separando las uniones célula-célula, además de promover la locomoción celular tras la polimerización de actina y la unión de los microfilamentos a la membrana celular, Cad6 regula la pérdida de caderina N en la superficie de las células, Msx1, Msx2, y Wnt 1 (BMP/Wnt inducen cambios en el complejo formado por caderina-catenina-membrana basal- y los filamentos de actina -citoesqueleto- a través de rhoB).^(3,5,12)

Otro aspecto importante de resaltar descrito en diferentes investigaciones,^(3,5,8) es que durante la fase premigratoria las CCN presentan una marcada actividad mitótica, por tanto, la delaminación y posterior migración la hacen en la fase S del ciclo celular, ya que en esta fase se genera la posibilidad que la célula pueda moverse y por ende migrar. El proceso de transición de la fase G1 a S también es regulada por BMP.

Luego de responder a diversas señales, las CCN son inducidas mediante factores intrínsecos que a su vez le confieren las propiedades específicas a cada grupo de estas células. De esta forma, el control del ciclo celular del mesodermo y la subsecuente

diferenciación y segregación de las CCN están a cargo de las señales Myc y AP2; la adhesión celular, el ciclo de crecimiento y los cambios en el citoesqueleto, procesos que contribuyen con la transición del epitelio al mesénquima, son controlados por Sox9 (Snail1/2, LSox5).^(3,5,12)

La separación o delaminación de células se ha observado en procesos patológicos como la migración de células tumorales durante la metástasis. Este proceso consiste en el desprendimiento de las células cancerosas desde un tumor primario, intravasación de células tumorales, supervivencia en circulación, extravasación en un órgano distante, angiogénesis y crecimiento sin inhibición. Muchos de estos eventos también se observan en los procesos de transición epitelio- mesénquima (TEM) durante la embriogénesis normal.^(3,12,13)

Moreno Castillo MA,⁽³⁾ y Skrypek N,⁽¹²⁾ en sus estudios sugieren que para que una TEM ocurra son necesarios múltiples cambios morfológicos y funcionales celulares como desensamble de uniones célula-célula, remodelación del citoesqueleto, pérdida de la polaridad celular y en el ambiente extracelular debe ocurrir degradación de la membrana basal, invasión de la matriz fibrilar y construcción de complejos de adhesión con una nueva matriz extracelular. Las poblaciones celulares móviles de la cresta neural y las células epiteliales tumorales utilizan mecanismos semejantes para invadir nuevos microambientes durante el desarrollo y la carcinogénesis respectivamente. En ambas situaciones, la célula debe seguir señales moleculares que la conducen hacia sitios distantes específicos, así como regular positivamente los mecanismos de supervivencia para soportar tales cambios.

Los símiles observados entre el desarrollo de la cresta neural durante la embriogénesis normal y la progresión carcinogénica convierten a las CCN en modelo propicio para el estudio de la oncogénesis, la progresión tumoral y, en especial, la metástasis.

El hecho de conocer por resultados en investigaciones,^(3,12) que el comportamiento de las células metastásicas sea similar al de la cresta neural, abre un capítulo esperanzador en la comprensión del comportamiento tumoral y por tanto en el tratamiento de determinados tipos de cáncer, criterio que comparten los autores de este trabajo.

Migración

Tras abandonar el neuroepitelio, las CCN encuentran primero un ambiente libre de células, rico en moléculas de la matriz extracelular. En este ambiente las células realizan migraciones extensas por varias vías bien definidas. Estas migraciones están determinadas por propiedades intrínsecas de las CCN, pero también por las características del entorno que están presentes al migrar.^(4,6)

La migración de las CCN está condicionada por distintas moléculas de la matriz extracelular. Aunque la presencia de una lámina basal puede inhibir la migración desde el tubo neural, estas células suelen preferir migrar siguiendo las láminas basales, como las del ectodermo superficial o las del tubo neural, una vez que han abandonado este. Entre los componentes de la matriz extracelular que permiten la migración destacan moléculas presentes en las láminas basales, como la fibronectina, la laminina y el colágeno de tipo IV. La unión a estas moléculas de sustrato y la migración a través de ellas están mediadas por una familia de proteínas de unión, que se denominan integrinas.^(4,6-12)

En estudios de Pachajoa H,⁽⁵⁾ y Ramos V,⁽¹¹⁾ se describió que para iniciar la migración, las células basales de la cresta neural se expanden y sus organelos se polarizan hacia la región basal del ectodermo epidérmico, pierden los contactos célula-célula, se separan de la membrana basal y finalmente adoptan un patrón morfológico de célula mesenquimatosa, de tal forma que la transición epitelio- mesénquima de las CCN induce la pérdida de uniones célula-célula tras la pérdida en las moléculas de adhesión como N-CAM, caderina E y caderina N.

Una vez delaminadas las células basales, las células apicales conforman una membrana basal nueva sobre el tubo neural. De esta forma, las células desprendidas de la membrana basal establecen tres rutas migratorias: una ventral, células que rodean la notocorda y el tubo neural; una lateral, células por debajo del ectodermo y una dorsal, células que constituyen las dos terceras partes caudales de cada somita. De acuerdo al desarrollo embrionario, en anfibios y aves, la migración ocurre cuando las crestas neurales se han cerrado completamente para formar el tubo neural y expresan Snail1 y Snail2, mientras que en los seres humanos, las células migran más temprano cuando el tubo neural aún no se ha cerrado.^(14,15)

Por tanto, a criterio de los autores para que ocurra la migración, las CCN deben desprenderse del neuroectodermo, degradar matriz extracelular, reorganizar el citoesqueleto para favorecer la locomoción y establecer una ruta de migración hasta su sitio específico final.

Estos procesos celulares están regulados inicialmente por TGF- y luego de manera tardía por Eph-B2, un grupo de factores de crecimiento y sus respectivos receptores que "marcan" la ruta migratoria para que las células modifiquen la matriz extracelular tras la secreción de activadores de plasminógeno y metaloproteinasas que favorecen la locomoción, además de promover la presencia de integrinas que impide la desorientación de la ruta migratoria y en consecuencia apoptosis, fibronectina, trombospondina, laminina, tenascina, colágeno tipo IV y ácido hialurónico.^(14,15)

La migración de las células cesa cuando localmente, en el mesénquima, la matriz extracelular se remodela produciendo abundante condroitín sulfato y disminuyendo la cantidad de colágeno, lo que dificulta el paso físico de las células.^(4,14,15)

Sánchez Vásquez S,⁽¹⁶⁾ refiere que existe una red epigenética micro ARN no codificante íntimamente ligada a la regulación espacio temporal de la migración de la cresta neural. Influencias ambientales negativas inducidas por teratógenos como el alcohol y la vitamina A y sus derivados pueden interferir estos procesos moleculares provocando adelanto o retraso en dicha actividad migratoria, alterando el calendario embriológico de migración y diferenciación de este grupo celular traduciéndose en defectos congénitos graves y múltiples, dada la diversidad de derivados definitivos que de la cresta neural se originan, así como enfermedades de aparición más tardía, en la vida postnatal.

Diferenciación

Uno de los aspectos más relevantes de las CCN es la capacidad que tienen para diferenciarse en diferentes tipos de células, es decir su pluripotencialidad. Aunque los mecanismos que regulan esta diferenciación no son del todo comprendidos, se ha podido encontrar una correspondencia entre la posición de las células a lo largo del eje longitudinal del tubo neural y las poblaciones de células diferenciadas.^(4,5,11)

Existen dos hipótesis que explican el control de la diferenciación de las CCN, una de ellas es que todas estas células poseen el mismo potencial de desarrollo, y que su diferenciación final depende por completo del ambiente a través del cual migran y en que al final se asientan; y una segunda que las CCN están programadas antes de migrar para conseguir distintos destinos del desarrollo, y que determinadas células progenitoras se ven favorecidas, al tiempo que otras son inhibidas en cuanto a un mayor desarrollo durante su desplazamiento. Las investigaciones recientes indican que la verdadera respuesta puede ser intermedia entre ambas hipótesis,^(4,10,12) criterio que comparten los autores de este trabajo.

Puede generalizarse que los derivados definitivos de estas células son: tejido conectivo y huesos de la cara y del cráneo, dermis de la cara y del cuello, células del músculo liso de la cara y del prosencéfalo, ganglios de los nervios craneales, células C de la glándula tiroidea, tabique troncoconal del corazón, odontoblastos, raíces dorsales de los ganglios espinales, ganglios preaórticos y de la cadena simpática, ganglios parasimpáticos del tubo gastrointestinal, médula suprarrenal, células de Schwann, células gliales, leptomeninges (aracnoides y piamadre) y melanocitos.^(1,2,4)

Neurocristopatías

El término neurocristopatía fue utilizado por primera vez por Bolande en 1974.⁽¹⁷⁾ Estas alteraciones del desarrollo son producidas por desórdenes en la migración y diferenciación de las CCN.^(4,18)

Unos de las anomalías del desarrollo son las cardiopatías congénitas y dentro de estas las que se relacionan con el fallo de la formación del tabique troncoconal del corazón. Las más prevalentes a nivel mundial son la Tetralogía de Fallot, la transposición de grandes vasos, la persistencia del tronco arterioso, defectos de los aparatos valvares arteriales.^(2,4,11)

La tetralogía de Fallot constituye la anomalía más frecuente de la región troncoconal, cuya embriogénesis es una división desigual del cono ocasionada por el desplazamiento anterior de ese tabique. El desplazamiento produce cuatro alteraciones cardiovasculares: un estrechamiento de la región del tracto de salida del ventrículo derecho conocido como estenosis infundibular pulmonar, un gran defecto del tabique interventricular, una aorta cabalgante situada sobre el defecto del tabique e hipertrofia de la pared ventricular derecha que se debe a una presión más elevada en el lado derecho.^(1,4,11)

La persistencia del tronco arterial (común) se produce cuando los bordes troncoconales no se forman, de modo que tampoco se divide el tracto de salida. En ese caso, que se presenta con menor frecuencia, la arteria pulmonar se desarrolla a cierta distancia por encima del origen del tronco no dividido. Puesto que los bordes también participan en la formación del tabique interventricular, la persistencia del tronco siempre se acompaña de un tabique interventricular defectuoso. Así, el tronco indiviso queda arriba de ambos ventrículos y recibe sangre de los dos.^(1,2,11)

La transposición de los grandes vasos ocurre cuando el tabique troncoconal no sigue su curso espiral normal y desciende en forma recta hacia abajo. En consecuencia, la aorta se origina en el ventrículo derecho y la arteria pulmonar en el ventrículo izquierdo. A veces esta anomalía, se acompaña de un defecto en la porción membranosa del tabique interventricular y de un conducto arterial abierto.^(4,11)

Las malformaciones craneofaciales son defectos muy frecuentes en humanos, coexisten con alta frecuencia con anomalías cardíacas.^(1,2) Dentro de estos se encuentran la disostosis mandibulofacial o síndrome de Treacher Collins, afecta principalmente estructuras formadas del primer arco faríngeo, aunque es variable en sus manifestaciones.^(2,19)

Este síndrome se caracteriza por hipoplasia del maxilar, de la mandíbula o micrognatia y los arcos cigomáticos que pueden faltar. Puede afectar el ojo, con fisura palpebral y hendidura del párpado inferior; también al oído externo y medio, con pérdida de la audición conductiva; y es común la fisura palatina. Se pueden observar malformaciones del cerebro posterior y de los nervios asociados, en una parte de los casos. Las mutaciones en el gen TCOF1 son la causa en la mayoría de los casos. El producto de ese gen es una proteína nucleolar llamada treacle, la cual al parecer es necesaria para prevenir la apoptosis y mantener la proliferación en las células de la cresta neural, pero no para controlar su migración que ocurre normalmente.^(1,2,19)

La secuencia de Robin puede ocurrir independientemente de otros síndromes o malformaciones o en concurrencia con ellos. Igual que el síndrome de Treacher Collins, modifica las estructuras del primer arco; el desarrollo de la mandíbula es el más afectado. Los niños suelen presentar la tríada de micrognatia, fisura palatina y glosoptosis (lengua en posición posterior). La secuencia de Robin puede deberse a factores genéticos o ambientales. El defecto primario consiste en un crecimiento deficiente de la mandíbula y en consecuencia un desplazamiento posterior de la lengua que se mantiene entre las crestas palatinas, impidiendo así su fusión. La secuencia de Robin se presenta en aproximadamente 1/8500 nacimientos. El defecto está asociado, en ocasiones, con malformaciones troncoconales cardíacas.^(2,19,20)

El síndrome de delección de 22q11.2 es el síndrome de delección más común en el ser humano y tiene varias presentaciones: síndrome de Di George, anomalía de Di George, síndrome velocardiofacial, síndrome de la tercera y cuarta bolsa faríngea se caracteriza por hipoplasia o ausencia del timo o las glándulas paratiroides, anormalidades del oído externo, micrognatia e hipertelorismo (separación marcada de los ojos), anomalías cardíacas de la región troncoconal como persistencia del tronco arterial y tetralogía de Fallot.

Los pacientes con esta afección presentan problemas inmunológicos, infecciones frecuentes, enfermedad mental como esquizofrenia y depresión defectos del timo y de la paratiroides se relacionan con esas células porque éstas aportan el mesénquima hacia donde el endodermo emigra desde las bolsas faríngeas. Las células endodérmicas de las bolsas producen el timo y las células paratiroides y la cresta neural derivada del mesénquima producen el tejido conectivo.^(2,4)

El Síndrome de Goldenhar o microsomía hemifacial se caracteriza por anormalidades craneofaciales que afectan a los huesos maxilares, temporales y cigomáticos, que se vuelven pequeños y de aspecto aplanado. Se pueden observar además anormalidades de los oídos como anotia y microtia, en el ojo (tumores y dermoides en globo ocular) y en las vértebras (vértebras fusionadas y hemivértebras, espina bífida). Existe asimetría en 65% de los casos. Otras malformaciones que pueden aparecer son anormalidades como tetralogía de Fallot y defectos tabique ventricular.^(2,4,19)

Las neurofibromatosis (NF) constituyen un grupo de enfermedades genéticas multisistémicas, que muestran extrema heterogeneidad clínica. Se caracterizan por

crecimientos anormales en tejidos derivados de la cresta neural que afectan la piel, los tejidos blandos, el sistema nervioso y los huesos. Los elementos celulares de la cresta neural muestran una proliferación focal excesiva.^(9,17)

Martell,⁽¹⁷⁾ y Zhang D,⁽¹⁸⁾ en sus estudios refieren que existen ocho grupos de NF que se clasifican en relación a las manifestaciones clínicas. La forma más frecuente es la NF tipo I o enfermedad de Von-Recklinghausen que incluye más del 85 % de los casos. Esta entidad fue descrita por primera vez por Friedrich von Recklinghausen a finales del siglo XIX, en 1882.

La anomalía genética subyacente a la neurofibromatosis está ubicada en el locus de los genes NF1 y NF2 ubicados en los cromosomas 17q11.2 y 22q12.2 respectivamente; estas mutaciones se heredan de manera autosómica dominante. Las mutaciones descritas se presentan de novo en más de la mitad de los pacientes.^(9,17,18)

Se caracteriza por lesiones cutáneas importantes definidas por maculas o manchas café con leche, sumado a tumores de las láminas nerviosas, gliomas ópticos, tumores del sistema nervioso central, anomalías óseas, existencia de algún grado de déficit cognitivo y un riesgo aumentado de lesiones malignas externas al sistema nervioso central. Las manchas café con leche pueden distribuirse por toda la superficie corporal, pero de forma sobresaliente se ubican en el cuello, tronco y casi siempre respetando la cara.^(9,17,18)

El síndrome de Waardenburg (SW) es una enfermedad infrecuente con herencia autosómica y denominada así por el oftalmólogo holandés P. J. Waardenburg en 1951. Se caracteriza por la presencia de anomalías pigmentarias como hipopigmentación de la piel y/o pelo, heterocromía de iris, alteración pigmentaria del fondo ocular, telecantho y sordera neurosensorial.

Otras características menos frecuentes en el SW incluyen síntomas vestibulares, anomalías del sistema urinario, defectos del tubo neural, anomalía de Sprengel (malposición y displasia de escápula), paladar o labio hendido, parálisis facial y lengua plicada, laringomalacia y cardiopatía cianótica severa.^(6,17,21)

El síndrome de Haddad incluye la asociación entre síndrome de hipoventilación central congénita y enfermedad de Hirschsprung. Esta combinación se informó por primera vez por Haddad en 1978.⁽²²⁾

El síndrome de hipoventilación central congénita es conocido como síndrome de Ondina o maldición de Ondina; esta patología fue descrita por primera vez en 1970. Se define como la falta de control automático de la respiración que se presenta desde el nacimiento en ausencia de lesión cerebral, pulmonar, cardíaca o neuromuscular; no sólo durante el sueño si no también despiertos. Tiene una incidencia aproximada de 1 en 50,000 a 200,000 recién nacidos vivos, sin predominio de sexo. Existen aproximadamente 50 enfermedades relacionadas con este síndrome, como la enfermedad de Hirschsprung, la enfermedad de Crohn, asma, arritmias cardíacas, reflujo gastroesofágico, estrabismo, hipotiroidismo y depresión.^(22,23)

La enfermedad de Hirschsprung, también conocida como megacolon congénito agangliónico, se caracteriza por la ausencia de células ganglionares en cualquier parte de la pared intestinal. Esta ausencia de células ganglionares inhibe el peristaltismo normal dando lugar a una obstrucción intestinal funcional. La enfermedad de

Hirschsprung se asocia con otras neurocristopatías como el síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN2) y el síndrome de ShahWaardenburg.^(2,21-23)

Santellán Hernández JO,⁽²²⁾ en su estudio sugiere que actualmente existen aproximadamente 60 casos reportados en la literatura mundial sobre el síndrome de Haddad, los cuales reflejan la poca experiencia que hay para su reconocimiento y diagnóstico temprano, al igual que en la limitada información que hay sobre estos casos alrededor del mundo. El defecto principal es un desarrollo anormal de las células madre serotoninérgicas en el plexo mientérico y en áreas de células madre cercanas a los centros involucrados con la regulación de la respiración, produciendo alteraciones de diferente gravedad en funciones corporales controladas por el sistema nervioso autónomo.

Las pruebas genéticas han mostrado una mutación en el gen PHOX2B al que se ha implicado en el desarrollo de células quimiosensoras del núcleo retrotrapezoide, una estructura importante para el mantenimiento del automatismo respiratorio. EL gen PHOX2B se encuentra en el cromosoma 4p12, tiene un papel primordial en la migración diferenciación de las células de la cresta neural durante el desarrollo embrionario, es por esto que las mutaciones en este gen se asocian tanto con el síndrome de hipoventilación central congénita como con tumores de estirpe neuronal y defectos neurosensoriales.⁽²¹⁻²³⁾

En 62-97% de los casos de síndrome de Haddad se han identificado mutaciones en el gen PHOX2B. Debe considerarse esta afección en recién nacidos que mueren precozmente por causa desconocida. El diagnóstico y tratamiento precoz es el factor pronóstico más importante que incrementa la supervivencia en estos pacientes.⁽²¹⁻²³⁾

El neuroblastoma es uno de los tumores sólidos malignos más frecuentes en los niños. Es el tercer tumor pediátrico más frecuente y comprende 6-10% de todos los cánceres de la infancia, y el 15% de las muertes por cáncer en niños. La tasa anual de mortalidad es de 10 por cada millón en niños del grupo etáreo de 0-4 años de edad, y el 4 por millón en el 4-9 años de edad.^(24,25)

Se origina de la cresta neural, durante la embriogénesis, y puede aparecer en cualquiera de los sitios anatómicos de la cadena ganglionar simpática, desde el cuello a la pelvis, así como en las glándulas suprarrenales, de ahí la diversidad de su forma de presentación. Estos tumores casi siempre se diagnostican de manera accidental durante la evaluación de un traumatismo, una infección, por síntomas respiratorios o digestivos. Sus síntomas se deben a la presión que ejerce el tumor sobre los tejidos cercanos o al cáncer que se ha diseminado a diversos tejidos, en especial el hueso.^(25,26)

La angiomatosis encefalotrigeminal descrito por Sturge en 1879 y perfeccionada por Weber en 1922, es un proceso congénito infrecuente, pero no excepcional, que afecta a los dos sexos por igual, aunque se han descrito casos heredados de forma autosómica recesiva y dominante. El síndrome de Sturge-Weber (SSW) consiste, en su forma completa, en la asociación de anomalías cerebrales (angioma leptomeníngeo o pial), cutáneas (angioma facial) y oculares (angioma coroideo).⁽²⁷⁾

Es un síndrome de etiopatogenia desconocida, aunque parece deberse a un deficiente desarrollo de la vascularización embriológica, por un error que afecta específicamente

a una zona de la cresta neural, y que es la responsable del origen del tejido conectivo de la dermis facial, las coroides oculares y la piamadre.

El síndrome de Sturge-Weber no tiene un patrón genético claro y no existe evidencia directa de predisposición hereditaria. No existen reportes de mujeres que hayan tenido más de un hijo con este síndrome, más aún, casi nunca aparecen dos individuos afectados en una misma familia. El síndrome se presenta en todas las razas y con igual frecuencia en ambos sexos.⁽²⁷⁾

Boronat Guerrero S,⁽²⁸⁾ en su estudio sugiere que las malformaciones vasculares o meníngeas se acompañan de zonas de displasia cortical del tejido subyacente. La base molecular de este defecto es una mutación somática del gen *GNAQ*. Es importante el diagnóstico genético de estos casos, ya que, debido a su penetrancia y expresividad variable, pueden dar lugar a un consejo genético erróneo de baja recurrencia, cuando en realidad la herencia puede llegar a ser del 50% si uno de los padres presenta la mutación.

Desde el punto de vista clínico, se caracteriza por una mancha color vino en la cara, epilepsia, retraso mental, otras manifestaciones neurológicas deficitarias (hemiparesia, hemianopsia) y glaucoma.⁽²⁷⁾ Lo más constante es la presencia de crisis epilépticas, que afectan entre el 75 y el 90 % de los pacientes, refractaria a tratamiento médico; y una disminución de las habilidades cognitivas. La mayoría de estos pacientes presentará una discapacidad intelectual, con un coeficiente de inteligencia menor de 70 y muchos de ellos no llegan a desarrollar el lenguaje.⁽²⁸⁾

Otros trastornos que se incluyen dentro de las neurocristopatías son los tumores del sistema endocrino como feocromocitoma, carcinoma medular de tiroides, tumor carcinoide; defectos neurosensoriales como hipoacusia neurosensorial.⁽¹⁸⁾

CONCLUSIONES

La cresta neural se considera como el cuarto tejido embrionario derivado del ectodermo, la cual constituye un éxito de la adaptación evolutiva de los vertebrados y da origen a un disímil conjunto de estructuras definitivas integrantes de diferentes sistemas orgánicos. Las neurocristopatías constituyen los defectos en la migración y/o diferenciación de esta población celular. El conocimiento de la evolución normal y las desviaciones del desarrollo de este grupo celular resulta importante para el correcto diagnóstico de las neurocristopatías, así como para su aplicación en estudios referentes al cáncer y su evolución mórbida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Valdés Valdés A, Pérez Núñez HM, García Rodríguez RE, et al. Embriología humana. La Habana: Ciencias Médicas; 2016: 45-54.
2. Sandler TW. Embriología Médica con orientación clínica. 13a ed. España: Editorial Wolters Kluwer; 2016.
3. Moreno Castillo MA, Ramírez Cheyne J, Medina Cárdenas S. Transición de epitelio-mesénquima y migración celular en células de la cresta neural y células metastásicas de carcinomas. Univ Med [Internet]. 2016 [Citado 08/12/2018]; 57(1): 83-107. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/308964144_Transicion_epitelio-mesenquima_y_migracion_celular_en_celulas_de_la_cresta_neural_y_celulas_metastasicas_de_carcinomas_Revision_de_la_literatura
4. Carlson BM. Human Embryology and Developmental Biology. Fifth Edition Chapter 12, 254-268. España: Editorial Elsevier; 2014.
5. Pachajoa H, Moreno F. Células de la cresta neural: Evolución, bases embrionarias y desarrollo craneo-facial. Revisión sistemática de la literatura. Rev Estomatol Colombia [Internet]. 2015 [Citado 08/12/2018]; 23(2):45-56. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/296702581_Celulas_de_la_cresta_neural_Evolucion_bases_embriionarias_y_desarrollo_craneo-facial_Revision_sistemica_de_la_literatura
6. Dupin E, Le Douarin NM. The neural crest, a multifaceted structure of the vertebrates. Birth Defects Res C Embryo Today 2014; 102(3): 187- 209. Citado en PubMed; PMID: 25219958.
7. Kalcheim C, Kumar D. Cell fate decisions during neural crest ontogeny. Int J Dev Biol. 2017; 61(3-4-5): 195-203. Citado en PubMed; PMID: 28621417.
8. Jaronwitschawan T, Muangchan P, Noisa P. Inhibition of FGF signaling accelerates neural crest cell differentiation of human pluripotent stem cells. Biochem Biophys Res Commun [Internet]. 2016 [Citado 08/12/ 2018]; 481(1-2): 176-81. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/medline/2-s2.0-27816457>
9. Chiguala I, Chuquimango P, Cieza A, et al. Malformación de cresta neural por mutación del gen NF1 y su repercusión en el nivel de autoestima. Rev Méd Trujillo [Internet]. 2017 [Citado 08/12/ 2018]; 12(2): 74-86. <http://revistas.unitru.edu.pe/index.php/RMT/article/view/1548>
10. Vega López GA, Cerrizuela S, Aybar M J. Trunk neural crest cells: formation, migration and beyond. Int J Dev Biol 2017; 61(1-2):5-15. Citado en PubMed; PMID: 28287247.
11. Ramos V, Roa I. Células de la Cresta Neural y su Relación con Cardiopatía Congénita: Revisión Sistemática de la Literatura. Int J Morphol [Internet]. 2016 [Citado 02/10/2019]; 34(2): 489-94. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/ijmorphol/v34n2/art13.pdf>

12. Skrypek N, Goossens S, De Smedt E, et al. Epithelial- Mesenchymal- Transition: Epigenetic Reprogramming Driving Cellular Plasticity. *Trends in Genet.* 2017; 33 (12): 943-59. Citado en PubMed; PMID: 28919019.
13. Maguire LH, Thomas AR, Goldstein AM. Tumors of the neural crest: Common themes in development and cancer. *Dev Dyn.* 2015; 244(3):311-22. Citado en PubMed; PMID: 25382669.
14. Blaue C, Kashef J, Franz CM. Cadherin-11 promotes neural crest cell spreading by reducing intracellular tension-Mapping adhesion and mechanics in neural crest explants by atomic force microscopy. *Semin Cell Dev Biol* 2017; 73:95-106. Citado en PubMed; PMID: 28919310.
15. Dady A, Duband JL. Cadherin interplay during neural crest segregation from the non-neural ectoderm and neural tube in the early chick embryo. *Dev Dyn* 2017; 246(7): 550-65. Citado en PubMed; PMID: 28474787.
16. Sánchez Vásquez S. Control Epigenético- MicroARN de la Migración de las Células de la Cresta Neural en Vertebrados [Internet]. [Tesis para optar el título Profesional de Bióloga Genetista Biotecnóloga]. Lima, Perú [Citado 21/03/2019]; 2015. Disponible en: http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/cybertesis/4100/S%c3%a1nchez_v_e.pdf?sequence=1&isAllowed=y
17. Martel B, Figueroa Zelaya D. Aproximación clínico diagnóstica de los síndromes neurocutáneos más frecuentes. *Rep Hisp Cienc Salud* [Internet]. 2016 [Citado 20/02/2019]; 2(1): 71-80. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5398764>
18. Zhang D, Ighaniyan S, Stathopoulos L, et al. The neural crest: a versatile organ system. *Birth Defects Res. C Embryo Today* 2014; 102(3): 275-98. Citado en PubMed; PMID: 25227568.
19. Terrazas K, Dixon J, Trainor PA, et al. Rare syndromes of the head and face: mandibulofacial and acrofacial dysostoses. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol* 2017; 6(3). Citado en PubMed; PMID: 28186364.
20. Kiecker C. The chick embryo as a model for the effects of prenatal exposure to alcohol on craniofacial development. *Dev Biol* 2016; 415(2): 314-325. Citado en PubMed; PMID: 26777098.
21. Ambi US. Recomendaciones para anestesia en pacientes que afectados por los síndromes de Waardenburg. *Orphananesthesia* [Internet] 2016 [Citado 20/02/2019]; 2015. Disponible en: <https://docplayer.es/59007485-Recomendaciones-para-anestesia-en-pacientes-que-afectados-por-los-sindromes-de-waardenburg.html>
22. Santellán Hernández JO. Síndrome de Haddad: reporte de un caso y revisión de literatura. *Acta Pediatr Mex* [Internet]. 2016 [Citado 20/02/2019]; 37(4):215-21. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/apm/v37n4/2395-8235-00215.pdf>

23. Torroglosa A, Alves MM, Fernández RM, et al. Epigenetics in ENS development and Hirschsprung disease. *Dev Biol.* 2016; 417(2):209-16. Citado en PubMed; PMID: 30510968.
24. Morandi F, Frassoni F, Ponzoni M, et al. Novel Immunotherapeutic Approaches for Neuroblastoma and Malignant Melanoma. *J Immunol Res.* 2018; 8097398. Citado en PubMed; PMID: 30510968
25. Tomolonis JA, Agarwal S, Shohet JM. Neuroblastoma pathogenesis: deregulation of embryonic neural crest development. *Cell Tissue Res.* 2018; 372(2): 245-26 Citado en PubMed; PMID: 29222693.
26. Sakaue M, Sieber Blum M. Human epidermal neural crest stem cells as a source of Schwann cells. *Development.* 2015;142(18): 3188-97. Citado en PubMed; PMID: 26251357.
27. Morales Querol MC, Sierra Benítez EM, León Pérez MQ, et al. Angiomatosis encefalotrigeminal o síndrome de Sturge-Weber. A propósito de un caso. *Rev Med Electrón [Internet].* 2017 [Citado 20/01/2019]; 39(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242017000300018
28. Boronat Guerrero S. Anomalías del desarrollo del sistema nervioso central y enfermedades neurocutáneas [Internet]. En: Farreras Rozman. *Medicina Interna.* España: Editorial Elsevier[Citado 20/01/2019]; 2016. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B9788490229965001782?scrollTo=%23hl0000546>

Conflictos de interés

Los autores declaran que no existen conflictos de interés

** Dra. Yasmín Rodríguez Acosta: Autora principal de la investigación, realizó el 70% de la investigación

*** Dra. María Elena Blanco: participó en la redacción de la introducción y discusión del manuscrito

**** Dra. Elsa Juana Luna Ceballos participó en la redacción de la introducción y discusión del manuscrito.

***** Est. Daniela de la Caridad González González participó en la redacción de la introducción y discusión del manuscrito

***** Est. María Karla de Armas Gómez: participó en la redacción de la introducción y discusión del manuscrito

***** Est. Arturo David Rodríguez Cabrales participó en la redacción de la introducción y discusión del manuscrito

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Rodríguez Acosta Y, Blanco Pereira ME, Luna Ceballos EJ, et-al. Cresta neural, cuarta hoja, germinativa embrionaria. Rev Méd Electrón [Internet]. 2020 July.-Ago. [citado: fecha de acceso]; 42(4). Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/3491/4859>