

Educación Médica Continuada

Embriología cutánea

Guillermo González Rodríguez

RESUMEN

El conocimiento del desarrollo fetal de la piel, sus anexos y células emigrantes ayudarán a cimentar y comprender mucho más qué tan amplio y diverso es el universo de la dermatología.

Este artículo es una lectura rápida y sencilla de la embriología básica de la piel, que debemos conocer para luego entrarnos en el amplio camino de la patología cutánea.

Palabras clave: embriología cutánea, células emigrantes.

INTRODUCCIÓN

El estudio de la embriogénesis cutánea constituye uno de los aspectos más sugestivos de la dermatología.¹ La comprobación en el laboratorio de los pasos dados por la piel para constituirse como un órgano completo, constituye uno de los progresos científicos importantes.

Hacia la tercera semana de desarrollo fetal, el embrión humano está constituido por tres capas, cada una de las cuales proporciona una serie específica de órganos. Así, del entoblasto se deriva el recubrimiento epitelial del aparato digestivo, hígado, páncreas, tracto respiratorio y algunas glándulas de secreción interna. En el curso de su desarrollo, el ectoblasto proporciona el sistema nervioso, los órganos de los sentidos y el epitelio de la piel, es decir, la epidermis y con ella pelos, uñas, glándulas sudoríparas, sebáceas y mamas. El mesodermo desempeña múltiples actividades formativas, parte de las cuales corren a cargo de las células de esta capa germinativa que conservan su carácter epitelial, esto es, del epitelio mesodérmico, y las restantes, a cargo del tejido conjuntivo embrionario; éste último suministra todas las variedades de tejido conjuntivo, entre las que está la parte conjuntiva o dermis de la piel,

proporcionando al mismo tiempo un aporte vascular adecuado.²

EPIDERMIS

La epidermis surge de la superficie general del ectodermo, desarrollándose desde ella las glándulas sudoríparas, los complejos pilosebáceos y las uñas. En la diferenciación de la piel embrionaria, la epidermis primitiva es invadida precozmente por un segundo tipo de células desde la cresta neural, los melanocitos, que darán origen al sistema pigmentario.³

El desarrollo de la epidermis es asincrónico en las distintas regiones del cuerpo. La diferenciación tiene lugar primero en los labios, nariz y cejas, en donde los cambios son evidentes desde la 10ª a la 13ª semana; es más lenta en la espalda, abdomen y muslo.³

En el embrión humano de tres semanas, la epidermis consiste en una capa simple de células morfológicamente indiferenciadas repletas de glucógeno. Más tarde, el desarrollo está caracterizado por un incremento en el número de capas, acompañado de signos específicos de diferenciación celular. A las cuatro semanas, la epidermis está constituida por una capa externa, el peridermo o *epitrichium*, y una capa interna o estrato germinativo.

Peridermo. Es una envoltura transitoria de la piel que persiste durante el desarrollo hasta que la diferenciación epidérmica sea completa. El nombre de peridermo fue aplicado en 1906 por Krause⁴, aunque era reconocido desde 1837 como "una capa de piel que le era peculiar al feto".

Guillermo González Rodríguez, Docente Dermatología Pediátrica, Universidad Libre, Universidad del Valle, Cali. Correspondencia: Guillermo González, calle 24N No. 2DN-32, tel. 661 0082, Cali, Colombia.

Embriología cutánea

El peridermo tiene características únicas que cambian de una manera secuencial; se desarrolla desde las células de la capa basal durante el primer mes fetal, estando constituido inicialmente por células redondas que contienen muchas organelas y glucógeno. Después, él mismo se sostiene e impide el paso de sustancias externas con incremento del área de superficie por sus propias mitosis. La actividad mitótica cesa en el segundo trimestre, cuando se pone en marcha la intensa diferenciación epidérmica. En este tiempo, sin embargo, se forma una segunda capa con características del peridermo en ciertas regiones del cuerpo; las células para esta capa subyacente pueden ser reclutadas desde las células epidérmicas intermedias.⁵

Las células peridérmicas están unidas a las epidérmicas por desmosomas, y a las células peridérmicas adyacentes por complejos funcionales que consisten en una unión estrecha (*zonula ocludens*), uniones intermedias (*zonulas adherentes*), y desmosomas (mácula adherente).⁶

El peridermo sufre su propia secuencia de desarrollo y descamación que ha sido denominada "ciclo peridérmico", separado en ocho etapas definidas por sus propiedades morfológicas, ultraestructurales, características de su citoplasma, superficie celular, morfología subcelular, grado de estratificación y relación estrecha con su edad fetal.

Las células del peridermo muestran en su borde exterior, que contacta con el líquido amniótico, digitaciones y numerosas microvellosidades recubiertas de filamentos algodonosos finos, que se hacen progresivamente más densos y de estructura compleja. Estas modificaciones, unidas a un incremento continuo en el diámetro celular, amplían el área de superficie expuesto al líquido amniótico. Las células peridérmicas contienen mucopolisacáridos ácidos y gran cantidad de glucógeno y lípidos que van disminuyendo gradualmente al alcanzar la epidermis subyacente sus características estructurales postnatales. Estos mucopolisacáridos pueden ser sintetizados de carbohidratos derivados del fluido amniótico, que se sabe contiene cerca de 30 mg de glucosa por 100 ml de fluido.⁷ Se han sugerido las siguientes funciones para el peridermo:

1. Como un tejido protector/estructural.
2. Como un órgano secretor.
3. Como un órgano involucrado en la toma de material desde el líquido amniótico.

De la 20 a 26 semana de vida fetal, dependiendo de la zona, muchas de las células peridérmicas se desprenden

al líquido amniótico desde la nueva epidermis queratinizada, donde permanecen libres o se unen con el lanugo, sebo y otros materiales de desecho, hasta llegar a formar parte de la vérnix caseosa.⁸

Estrato germinativo embrionario. En la cuarta semana de vida fetal está constituido por unas células grandes que al principio son cuboidales pero más tarde se hacen cilíndricas, con núcleos precisos que se tiñen intensamente. Entre la octava y doceava semana empieza a formarse una capa intermedia, inicialmente en la región perioral y perinasal. Las células que la constituyen son algo ovales, más pequeñas que las de la capa basal. En embriones de doce semanas la epidermis está formada por una hilera de células de estrato germinativo, una a tres de estrato intermedio y una de peridermo (Figura 1). Las mitosis son pocas. A medida que las células en el estrato germinativo crecen hacia arriba para formar el estrato intermedio, su volumen citoplasmático casi se duplica y se encuentra glucógeno en gran cantidad en el citoplasma perinuclear. En aquellas células que no están cargadas de glucógeno se ven algunas organelas celulares así como tonofilamentos que forman husos, un poco acordonados, que conectan con placas desmosómicas y desde éstas penetran una distancia pequeña en el citoplasma.⁹

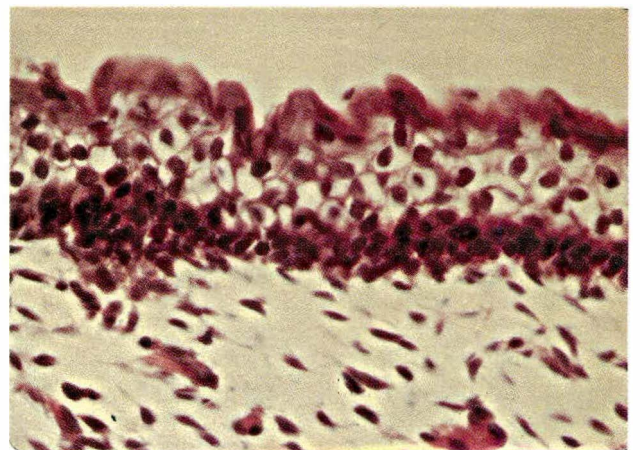


Figura 1. Epidermis formada por peridermo. Estrato intermedio de 3 hileras de células claras y redondeadas y capa germinativa de células cuboidales con núcleos intensamente teñidos. Pregermen piloso a la izquierda. Tinción con hematoxilina-eosina.

Embriología cutánea

La queratinización epidérmica se completa al inicio del tercer trimestre, dependiendo de la región. En este tiempo, residuos del peridermo se desprenden del estrato córneo recientemente formado. El inicio de la queratinización va precedido de una tasa mitótica elevada de las células basales. Con la aparición de los gránulos de queratohialina se constituye el estrato granuloso y las restantes células del estrato intermedio que pueden denominarse estrato espinoso. (Figura 2).

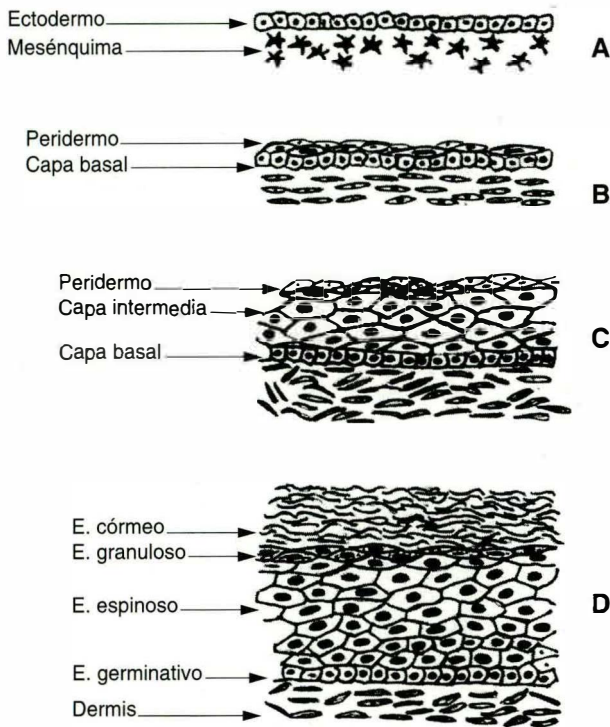


Figura 2. Esquema de formación de la piel en varias etapas del desarrollo: A. Cinco semanas B. Siete semanas. C. Cuatro meses. D. Neonato.

CÉLULAS EMIGRANTES A LA EPIDERMIS

Durante los dos primeros meses de desarrollo las conexiones entre las células de la epidermis son muy débiles, lo que, al parecer, favorece la invasión de células emigrantes. A la seis semana de vida fetal, los primeros elementos celulares no queratinocíticos hacen su aparición en la epidermis paulatinamente desde sus puntos de

origen¹⁰; quizás son melanocitos, aunque en esta etapa todavía no se observan rasgos citoplasmáticos característicos de cada célula.

Melanocitos: son células derivadas de los melanoblastos que migran desde la cresta neural; por estudios ultraestructurales de embriones humanos se denota su presencia hacia la octava semana de gestación, tanto en la capa basal como a niveles suprabasales.¹¹ Estudios recientes¹² han detectado la entrada del melanocito en la piel de embriones de 50 días de gestación; éstos expresan receptores de integrina *in vivo* e *in vitro* que pueden servir para la migración a epidermis de más de estas células durante el desarrollo embriológico. La migración, colonización, proliferación y persistencia de estos melanocitos en la piel del embrión depende de receptores de membrana de tirosina kinasa, C-kit y factores ligantes de células de Stem.¹² Estas células establecen asociación dendrítica con los queratinocitos, pero en general no sintetizan melanina hasta el cuarto o quinto mes. Antes del segundo trimestre, sólo se han identificado melanocitos funcionalmente maduros en la epidermis de los párpados, conducto auditivo externo y mucosa oral. En este estadio se encuentra un gran número de melanocitos emigrantes a lo largo de los capilares dérmicos en desarrollo.⁹ A las catorce semanas, los melanocitos contienen premelanosomas y melanosomas, siendo moderadamente abundantes en los folículos pilosos en desarrollo y en la capa basal, y están ocasionalmente presentes entre las células inmediatas de las capas más superficiales. A partir del sexto mes, los melanocitos son poco frecuentes en las capas superiores; se cree que su localización en la epidermis fetal es alcanzada por células que son incapaces de permanecer a lo largo de la lámina basal, de aquí que sean residentes temporales predestinados para ser expulsados. De este modo, se ha sugerido que con el desarrollo continuo los melanocitos epidérmicos perfeccionan su posición en la epidermis, desde una distribución al azar a una localización permanente a lo largo de la lámina basal. A los cinco meses, la epidermis parece tener todos los melanocitos, aunque sólo una parte de ellos son activos en la melanogénesis. La densidad de los melanocitos no varía en las distintas razas, pero la pigmentación en los diferentes grupos étnicos difiere a causa de la tasa de producción de melanina.¹¹ Generalmente se acepta que estos melanocitos continúan reproduciéndose en la piel y en el folículo piloso, aunque raramente se han visto melanocitos mitóticos *in vivo*. El índice mitótico de estas células es mucho más bajo que el de los queratinocitos.⁸

Células de Langerhans. Estas células dendríticas fueron vistas por primera vez por Langerhans en 1868, en las capas superiores de la epidermis. A pesar de su larga historia y recientes investigaciones, su origen permanece algo oscuro y su función es aún objeto de estudio. Son identificadas entre las células del estrato intermedio en la epidermis fetal a las catorce semanas del desarrollo embrionario, aunque en estudios recientes en la onceava semana se ven células que contienen los gránulos citoplasmáticos característicos.⁵ Funcionalmente, fueron considerados por Masson (1948-1952) como melanocitos envejecidos.¹² Sin embargo, Breatnach et al. demostraron que están presentes en animales desprovistos de cresta neural. Vilches et al.¹³, en estudios ultraestructurales de las células de Langerhans en la vagina humana, dicen que son independientes del sistema melanogénico apoyándose para ello en dos hechos fundamentales:

- La no desaparición de las células de Langerhans bajo la acción de sustancias despigmentadoras.
- La ubicuidad e identidad que dichas células ofrecen en los distintos epitelios mucosos en los que no tienen lugar fenómenos de melanogénesis activa.

La presencia de premelanosomas, melanosomas y lisosomas, cargados de melanina en estas células, se interpretó dentro del contexto macrofágico.¹³ Se acepta que, en general, las células de Langerhans tienen un origen mesenquimal o se derivan de un linaje de monocitos, macrófagos e histiocitos, aunque no se ha podido evidenciar el momento en que penetran la epidermis del embrión, pero algunos investigadores creen que lo hace cerca de la semana 12.^{13,14} Estudios recientes sugieren que ellas surgen de médula ósea en etapas muy tempranas del desarrollo embriológico, residen en epidermis por un tiempo durante el cual ellas procesan, y presentan antígenos extraños que llegan al epitelio. Las células de Langerhans se estiman del 2 al 8% del total de células epidérmicas.¹²

Células de Merkel. Aparecen en la piel de dedos, labios, gingiva y lecho ungueal cerca de la semana 16 de desarrollo¹⁴, siendo las únicas células emigrantes que forman desmosomas con los queratinocitos de la capa basal adyacente y hemidesmosomas con la lámina basal. El origen de esta célula neuroendocrina es desconocido.^{5,15} La presencia de estas células en la dermis de la piel fetal humana y cruzando la unión dermoepidérmica indican que su origen puede ser extraepidérmico.^{5,14} El origen neuroectodérmico ha sido puesto en duda recientemente, y se mantiene la antigua teoría de que son queratinocitos

epidérmicos modificados.^{12,14} Las células de Merkel funcionan como mecanorreceptores y pueden contribuir al desarrollo de plexos nerviosos en dermis superior.¹²

UNIÓN DERMOEPIDÉRMICA – LAMINA BASAL

Las membranas plasmáticas de las células ectodérmicas y de las células germinales de la epidermis totalmente desarrolladas están estrechamente relacionadas por una estructura homogénea submicroscópica, la lámina basal^{8,10,12}, en cuya formación participan la epidermis (queratinocitos basales) y el mesénquima (fibroblastos dérmicos), como se ha demostrado por estudios *in vivo* e *in vitro*.^{16,17} Sin embargo, en la actualidad se considera un proceso de las células ectodérmicas y no del mesénquima.^{14,18} Su estructura química es una molécula precolágena asociada con una matriz glicoprotéica no colágena, y es posible que estos dos elementos representen, respectivamente, los componentes fibrilares y amorfos vistos por el microscopio electrónico.^{14,10} Estudios experimentales embriológicos indican que la lámina basal *per se* no es esencial para el mantenimiento de la actividad mitótica en la epidermis aislada, y que las células basales pueden mantener su forma cilíndrica orientada en su ausencia.

La lámina basal puede actuar como una barrera selectiva al paso de metabolitos o moléculas individuales, siendo algunas, las más grandes, retenidas en la zona dérmica de la membrana basal. Esto sugiere que la lámina puede representar una estructura con "poros" de tamaño diferente en un sentido funcional.^{14,18}

ANEXOS CUTÁNEOS

El tercer mes de vida fetal marca el comienzo de varios acontecimientos en la diferenciación epidérmica, puesto que aparecen los esbozos de los anexos cutáneos. La unidad pilosebácea, las glándulas sudoríparas ecrinas y las uñas aparecen como proliferaciones locales organizadas de las células basales, que crecen hacia la dermis formando cordones sólidos. En este período, el índice mitótico es más elevado que en ningún otro momento del desarrollo epidérmico.⁵

Folículo piloso. Inmediatamente antes del desarrollo del pelo, la epidermis está formada por tres capas y el

Embriología cutánea

mesodermo subyacente presenta una vaga organización de células, sin un patrón evidente. La primera indicación de que un folículo piloso está próximo a formarse es la aparición de un acúmulo de células intensamente basófilas a intervalos esparcidos a lo largo de la capa de células basales.^{3,5,12,19} Aparte de su colocación más compacta, éstas no difieren en ningún aspecto significativo de las otras células interfoliculares adyacentes; además, no hay acúmulo de células mesodérmicas debajo de las basales. Nos encontramos en la etapa de pregermen del folículo piloso, también conocida como de germen piloso primitivo o "yema".²⁰ A continuación viene la etapa de germen piloso (Figuras 1,3) donde el acúmulo de células adicionales bajo la capa basal forma el germen epidérmico que hace protrusión en el mesodermo, asociándose un agregado de células mesodérmicas para formar una papila dérmica primitiva.^{5,19,20}

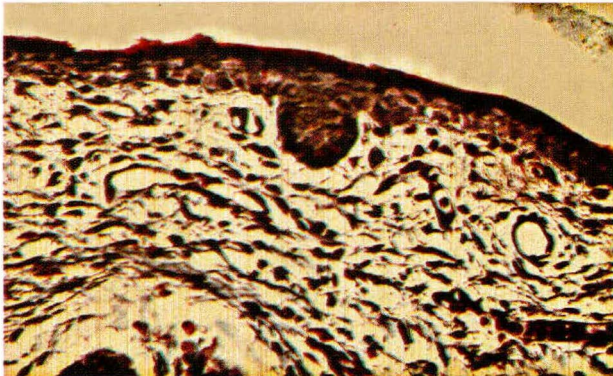


Figura 3. Feto de 3 meses. Folículo piloso en fase de germen. Tinción de VOF.

Se desconoce si estos primeros cambios epidérmicos son precedidos, acompañados o seguidos por influencia inductiva de las células mesenquimales subyacentes. Para Montagna los cambios epidérmicos preceden a los mesenquimales, excepto en pelos especializados como las vibrisas, donde los cambios dérmicos parecen ocurrir primero.²¹

El germen piloso crece hacia la dermis, rechazando el mesénquima, para formar la cuña pilosa que está orientada en ángulo oblicuo en relación con la superficie de la piel. La zona que forma el ángulo agudo ha sido designada como anterior, mientras la que forma el ángulo obtuso se considera posterior.^{3,22} La cuña pilosa es una columna sólida de células epiteliales, claviformes, con una parte distal

ancha destinada a ser la matriz del bulbo piloso y una zona proximal más estrecha; esta cuña sigue creciendo a la vez que la terminación libre se hace bulbosa y muestra una hendidura en el centro en forma de campana, la matriz pilosa, que es la zona de crecimiento y regeneración del pelo, que rodea gradualmente una porción de tejido metacromático que es la papila dérmica, o sea, la etapa de cuña bulbosa del pelo.^{5,12,18,22}

En esta etapa, empiezan a crecer dos protuberancias epiteliales en la parte posterior del folículo: al principio la inferior, que es la mayor de las dos, pero luego llega a ser la más pequeña, dando formación a la inserción del músculo erector del pelo, mientras que la superior se diferencia en glándula sebácea.

El futuro músculo erector del pelo se desarrolla de una protuberancia que es grande en la piel del feto cuando en los folículos adultos es muy pequeña, naciendo de un grupo de células mesenquimales metacromáticas alargadas y alineadas paralelamente al borde posterior del folículo. Estas células aumentan de tamaño, forman miofilamentos y se diferencian en fibras musculares lisas. Finalmente, la banda de músculo originada en la dermis superior se entremezcla con fibras elásticas, las cuales fijan las fibras musculares al bulbo del folículo piloso, constituyéndose en su inserción.²³ Al observar una serie de cortes bajo microscopía de luz y fluorescencia, Clifton²³ encontró que las fibras musculares se ensanchan en múltiples ramas terminales que se adosan a la dermis papilar y reticular, y algunas de ellas llegan hasta la membrana basal y demuestran cómo la interacción entre fibronectinas e integrina juega un papel importante en la recepción y traslado de la señal y estabilización posterior del citoesqueleto. No se conocen otras funciones de los músculos erectores del pelo diferentes de la contracción bajo la influencia de los estímulos adrenérgicos, y la de tirar del pelo hacia su posición ligeramente perpendicular a la superficie de la piel (erizar el pelo).²⁰

Una vez desarrollados los componentes de la unidad pilosebácea sobreviene la diferenciación. Muy pronto en el área próxima a la matriz aparecen unas células orientadas longitudinalmente, originadas en ella, que forman un agregado cónico que se proyecta hacia la región superior del bulbo. Éste es el cono piloso inicial^{12,24,25}, que dará origen al pelo y la vaina epitelial interna, y que son claramente diferentes de las células externas del folículo

que ya pueden designarse como formadoras de la futura vaina epitelial externa. En este momento el tracto piloso aparece como un cordón sólido de células alargadas que se originan del folículo en desarrollo, y crecen hacia adentro y detrás de la epidermis. Consta de una parte epidérmica (canal piloso) y otra subepidérmica, aunque las células en las dos localizaciones son indistinguibles.^{1,22}

En una etapa algo más tardía se empiezan a distinguir las capas de Henle de la vaina epitelial interna y Hudley situada más centralmente y que son las primeras en diferenciarse. Todavía no son típicos en el cono piloso los elementos cuticular o cortical.²⁴ A continuación se inicia el proceso de maduración o "endurecimiento" en el extremo del cono y se extiende hacia abajo, luego, en un estadio más avanzado en la diferenciación de la vaina epitelial interna, algunas de las células presentan las membranas plasmáticas engrosadas, filamentos en el citoplasma numerosos pero menos compactos, ausencia de trichialina y depósitos amorfos translúcidos. Por último, las células pierden su núcleo y presentan rasgos degenerativos característicos de células morfológicamente muertas. Al emerger el pelo, la vaina epitelial interna queratinizada es descargada en el canal pilosebáceo quizás debido a cambios químicos, la función de esta vaina puede ser el perfilar o contornear el tallo piloso, puesto que es la primera estructura que se queratiniza en el folículo.¹²

La médula se origina de las células matrices hacia el extremo de la papila dérmica; al ir ascendiendo, las células se van diferenciando y los núcleos y otras organelas citoplasmáticas se desintegran. El pelo humano está compuesto en su mayor parte de corteza, que es un compacto agregado de células queratinizadas que se originan en el bulbo. Las células de la cutícula del pelo se originan de la matriz y crecen hacia arriba en una hilera simple, inicialmente son cuboidales, luego se hacen altas y cilíndricas, a medida que van ascendiendo sus bordes externos empiezan a inclinarse, llegando a estar imbricadas a la vez que se aplanan. Estas células cuticulares son las últimas que se diferencian en el folículo piloso.¹²

Al mismo tiempo que se produce la diferenciación del cono piloso, las células centrales del folículo situadas por encima de él van a formar un canal, por un mecanismo diferente en la porción intradérmica e intraepidérmica. El canal piloso intraepidérmico parece formarse por digestión lisosómica del citoplasma celular, mientras que el canal piloso intradérmico se forma por muerte prematura de las

células centrales.^{5,19} Es interesante señalar que ambos canales pilosos están ya formados y visibles mucho tiempo antes de que el pelo avance por éstos (hacia la 15-16ª semana de edad fetal). Los primeros folículos pilosos se desarrollan sobre la superficie cutánea equidistantes entre sí a 274 y 350 milimicras^{1,18}, pero por crecimiento del cuerpo y de la piel se van separando, formándose nuevos gérmenes pilosos o secundarios entre los ya existentes cuando se alcanza una distancia crítica entre ellos y dependiendo de la región corporal.^{8,12,18} Con pocas excepciones, la neogénesis pilosa se completa cerca del séptimo mes fetal, y a partir de entonces se produce una dispersión variable del número de aparatos pilosos por unidad de superficie debido al crecimiento diferencial de la superficie corporal, sin que haya una gran tasa de destrucción de folículos durante el desarrollo postnatal. Los folículos pilosos embrionarios forman el lanugo o pelos embrionarios. Se debería evitar la costumbre de usar el término pelo velloso para denominar al lanugo, puesto que el pelo del lanugo es un pelo de carácter embrionario. De acuerdo con los datos de que se dispone, no se forman nuevos folículos pilosos después del nacimiento, puesto que cuando nacemos ya tenemos todos los folículos pilosos del futuro.²⁰

Los melanocitos, en los cortes tratados con dopaóxidasa o coloreados con nitrato de plata amoniacoal, se distribuyen al azar en las yemas epiteliales primarias y en la cuña del pelo. Durante el estadio de cuña bulbosa, los melanocitos se concentran en la zona pigmentaria de la matriz, es decir, en la capa de células basales ubicada en la parte superior de la papila pilosa y, en menor grado, en la parte inferior del bulbo piloso situado por fuera de la papila pilosa dérmica.²⁶

El folículo piloso del embrión humano contiene un gran número de melanocitos dopa-positivos que desaparecen antes del nacimiento²⁶, siendo un enigma lo que sucede a estos melanocitos; puede ser que degeneren, se hagan dopa-negativos o emigren de nuevo a la dermis.²⁶ Cada folículo produce dos pelos in útero: uno conocido como lanugo, que se desarrolla durante el tercer trimestre y se desprende alrededor del 8º mes de gestación, y el segundo pelo que se cae entre el 3-4 mes postparto. El crecimiento de estos dos pelos ocurre sincrónicamente en contraposición a los pelos que luego aparecerán y que lo harán asincrónicamente.

Glándulas sebáceas. Su desarrollo comienza a partir de la yema media del folículo piloso y se efectúa de forma

asincrónica en secuencia céfalocaudal.¹⁹ En el cuero cabelludo y cara, donde algunos folículos pilosos se diferencian primero, las glándulas sebáceas están bien formadas en fetos de tres meses y medio, mientras que en otras partes del cuerpo no las encontramos. La glándula sebácea es inicialmente un cordón sólido de células, y muy pronto las células centrales empiezan a diferenciarse, observándose vesículas perinucleares de lípidos que se acumulan y llenan gradualmente el citoplasma, quedando éste reducido a pequeños cordones intervesiculares. El proceso de diferenciación avanza con rapidez desde el centro a la periferia de la glándula que tiene forma redondeada o de matraz. Las células más voluminosas y claras del centro se rompen y las de la periferia permanecen inalteradas y ricas en glucógeno. El conducto de la glándula se forma en la zona de origen folicular por degeneración sebácea de las células centrales.

Las glándulas sebáceas fetales son grandes y aparentemente funcionales. Al parecer la vénix caseosa está al menos en parte compuesta de sebo. Al final de la vida fetal las glándulas sebáceas están bien desarrolladas sobre la totalidad de la superficie de la piel, pero en particular en aquellas áreas que en la vida adulta están asociadas con actividad sebácea. Después del nacimiento el tamaño de las glándulas se reduce con rapidez, y llegan a ser activamente funcionales de nuevo en la pubertad, aumentando de tamaño. Se cree que el crecimiento prenatal y postnatal temprano de estas glándulas está controlado por andrógenos maternos y por la síntesis de esteroides androgénicos por el feto. El metabolismo de las hormonas esteroideas en la epidermis fetal es una actividad bien establecida.¹ En piel fetal de más de 16 semanas de edad han sido detectadas, por estudios histoquímicos y bioquímicos, las actividades combinadas de las enzimas hidroxisteroidea-dehidrogenasa, que convierten la testosterona, epiandrosterona y androstenodiona en 5- α -dehidrogenasa, molécula funcionalmente activa que puede regular la función de las glándulas sebáceas y del crecimiento del pelo.²⁷

En conclusión, las glándulas sebáceas fetales o adultas generan dos productos distintos: lípidos complejos y material queratinoso. Éstas son, por lo tanto, las características más destacadas de las glándulas sebáceas humanas: 1) contienen glucógeno abundante y la presencia de esta sustancia es inversamente proporcional a la grasa acumulada; 2) las glándulas sebáceas forman tanto lípidos como moléculas queratinosas, vertiéndose ambas sustancias en

el sebo. Además, la piel humana es muy rica en glándulas sebáceas grandes; sin embargo, la importancia del sebo es aún una suposición y todavía existe controversia sobre su función.²⁷

Glándula apocrina. Presenta una distribución topográfica característica, apareciendo generalmente asociada con los folículos pilosos y predominando en ciertas zonas del organismo: axila, región anogenital, conducto auditivo externo (glándulas ceruminosas), párpados (glándulas de Moll), areola mamaria, labios menores, prepucio, escroto y ocasionalmente en cuero cabelludo, cara y abdomen.¹

Estas glándulas se desarrollan de un botón de células localizadas en la pared posterior del folículo piloso, por encima de la glándula sebácea. Su formación comienza tardíamente en el cuarto mes, cuando los folículos pilosos se encuentran en estadio de cuña bulbosa precoz y muestran un cono piloso, y las glándulas sebáceas están al menos parcialmente diferenciadas.^{5,19,28}

El botón primitivo se dispone en sólidos cordones de células epiteliales que se proyectan en la dermis en ángulo recto con respecto al eje mayor folículo piloso, y luego crecen hacia abajo.¹⁹ Hacia el sexto mes fetal, la base del cordón empieza a enrollarse y, excepto en las zonas de predominio de estas glándulas, muchos de los vestigios glandulares son parcialmente reabsorbidos. En el momento en que el vértice del cordón epitelial alcanza el nivel de formación de la glándula sebácea, comienza a desarrollarse la luz del conducto intradérmico que se forma por separación de las células luminarias yuxtapuestas, mientras que la luz intrafolicular se desarrolla por formación lisosómica de vacuolas intracitoplasmáticas en las células vecinas y la posterior coalescencia extracitoplasmática de estas vacuolas.

Hacia el séptimo a octavo mes de vida fetal, las glándulas son más grandes y enrolladas semejando glándulas apocrinas maduras. Finalmente, hacia el nacimiento, es reconocible el ovillo secretor que ha penetrado de manera profunda en la grasa hipodérmica y está más o menos encapsulado en tejido conectivo. Debido a que estas glándulas desarrollan sus propiedades estructurales y funcionales lentamente y son pequeñas al nacimiento, algunos autores han concluido que se forman después del nacimiento, entre ellos Pinkus¹⁸, quien dice que el glomérulo secretor se forma después de alcanzada la adolescencia. Por otro lado, como son poco funcionales en el neonato,

pueden fácilmente perderse, a menos que las biopsias sean tomadas de la axila. En general, estas glándulas permanecen pequeñas y relativamente indiferenciadas hasta los siete años. Aunque a los diez años son grandes y bien diferenciadas, se ha comprobado, con observaciones farmacológicas, que no son funcionantes.²⁸ La inervación de la glándula apocrina es similar a la de la glándula ecrina, pero el porcentaje de secreción es 10 veces más bajo.²⁹ De todos modos, muchos niños a esta edad empiezan a emitir el olor axilar característico aún antes de que el vello axilar sea grueso.

Glándulas sudoríparas ecrinas. Estas glándulas empiezan a desarrollarse en palmas y plantas en embriones de 12-13 semanas, al inicio del quinto mes fetal en la axila y al final de este mes en otras partes del cuerpo. El esbozo de la glándula se observa inicialmente como unas ondulaciones del estrato germinativo, esparcidas a intervalos regulares, algo similar a las que forman los folículos pilosos, excepto que son más pequeños, estrechos y no tienen agregados de células dérmicas en su base. Nuevos esbozos surgen entre los primeros cuando éstos llegan a estar separados por una distancia crítica durante el crecimiento corporal (Figura 4).

En embriones de 14-15 semanas el esbozo de la glándula ha penetrado profundamente en la dermis y ha empezado a formar la porción secretora. A las 14-16 semanas comienzan a formarse las luces intraepidérmicas del conducto sudoríparo ecrino por acción lítica lisosómica, que toma su forma sinuosa y es conocido como el

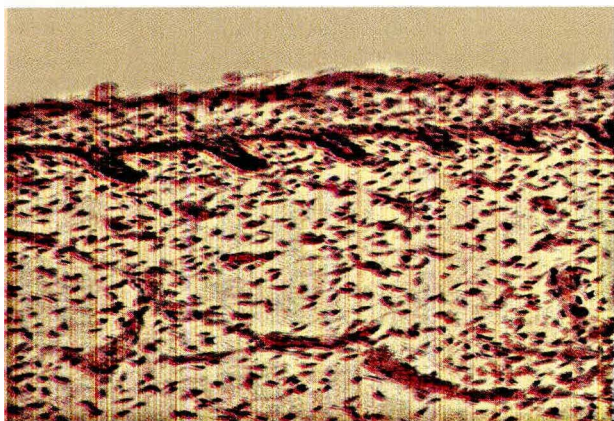


Figura 4. Feto de tres meses y medio. Esbozos de glándulas sudoríparas ecrinas en piel plantar. Tinción con hematoxilina-eosina.

acrosiríngeo, terminando en un orificio de aproximadamente 15 micras de diámetro²⁸, mientras que la formación en el conducto ecrino dérmico se hace por separación de los desmosomas en las células internas yuxtapuestas. El mecanismo de formación de la luz en el segmento secretor es idéntico al del segmento ductal más próximo, es decir, comienza por la separación de las placas de unión entre dos células luminarias yuxtapuestas. En fetos de nueve meses, las glándulas ecrinas son morfológicamente similares a las del adulto.

La principal función de estas glándulas es la termorregulación, posible por la gran cantidad de glándulas ecrinas, de 2-4 millones, distribuidas por toda la superficie corporal; cuando se hace necesario, estas glándulas pueden secretar sobre la superficie de la piel hasta 2 litros de agua por hora y cada gramo de agua evaporada puede dispersar al aire 0.585 calorías.³⁰

Uña. El desarrollo embriológico de las uñas comienza aproximadamente hacia la décima semana de vida intrauterina, de tal modo que, en la zona dorsal de la piel que recubre las falanges terminales de los dedos, aparecen unas células epiteliales indiferenciadas que constituyen el campo ungueal primario o uña primitiva.^{17,31} En esta etapa, el epitelio tiene 2 ó 3 capas de grosor y, como el resto de la epidermis, está cubierto por un peridermo. Cerca de la futura unión falángica proximal se ve una cuña de células semejantes a las basales, creciendo diagonalmente en la dermis y estableciéndose la matriz primordial. El origen de la lámina permanece confuso, habiéndose dado tres teorías para explicar su formación⁸: la primera indica que la lámina es enteramente producida por la matriz, la segunda sugiere que está formada principalmente por la matriz, pero recibe contribuciones del lecho y del pliegue ungueal; y la tercera, intermedia entre los dos anteriores divide el lecho ungueal en tres zonas: matriz proximal o fértil, matriz intermedia o estéril y la matriz distal o suelo córneo. La matriz terminal está situada justo antes del punto donde la uña se separa del lecho.

La mayoría de autores opinan que los tres tipos de formación ungueal pueden ocurrir en sujetos normales, pero la mayor participación del lecho ocurre sobre todo en condiciones patológicas. La queratinización de una uña empieza hacia la onceava semana de vida fetal, es decir, cuatro o seis semanas antes de que se inicie en los folículos y 13-15 semanas de la queratinización epidérmica

Embriología cutánea

interfollicular. La primera lámina ungueal crece mucho en forma longitudinal, y con frecuencia se quiebra porque las células formadas de manera precoz están queratinizadas incompletamente.

El proceso de queratinización en el pliegue ungueal proximal no difiere del de la epidermis de superficie. La capa córnea de la porción ventral llega a éstas adherida a la superficie de la lámina ungueal y se desplaza muy poco distalmente. Esta capa córnea es conocida como la cutícula.¹⁴

La lúnula, que es la porción visible de la matriz ungueal distal que se extiende más allá del pliegue ungueal proximal, aparece sobre la 14^a semana de gestación, es blanca, en forma de medialuna, con rasgos histológicos muy característicos como no tener zona granular, epitelio grueso, presencia de melanocitos y células de Langerhans y de Merkel. La función principal de esta lúnula es dar forma a la lámina ungueal.³² Las principales funciones de la uña en el hombre son la protección de las delicadas falanges terminales, y ayudar en la apreciación del tacto fino y en la recolección de los objetos pequeños.³³

Dermis y tejido celular subcutáneo

La dermis, situada entre la epidermis y el tejido celular subcutáneo, está constituida por tejido conectivo laxo compuesto por proteínas fibrosas (fibras colágenas, elásticas y reticulina) y una sustancia fundamental amorfa. Contiene los anexos cutáneos y está surcada por los vasos sanguíneos, linfáticos y nervios. La dermis y el tejido celular subcutáneo es un tejido resistente, viscoso y elástico que constituye el 20% de la totalidad del peso corporal.¹⁶ Desarrolla múltiples funciones, una de las más importantes es la interacción constante con la epidermis, tanto durante la embriogénesis como en la morfogénesis.¹

Así como el origen de la epidermis cutánea es conocido, la procedencia de los elementos celulares de la dermis ha sido muy discutida. Para Genis Gálvez³⁴, las células dérmicas proceden de tres orígenes: 1. Somítico, que se establece a partir de la capa lateral del somito o dermatomo; 2. Somatopléurico, que se establece paralelamente a la formación del celoma primario; 3. Neural, a partir de la cresta neural.

En un embrión de dos meses la dermis consta de células mesenquimales organizadas y rodeadas por una

sustancia fundamental. No hay estructuras fibrilares significativas y la dermis y tejido celular subcutáneo no se distinguen uno del otro. Los componentes fibrilares hacen su aparición enseguida, siendo evidentes al final del tercer mes fibras reticulares argentafines y de colágeno que, a medida que aumentan en número y espesor, se acomodan en manojos. El componente celular va disminuyendo al irse formando las fibras, produciéndose simultáneamente una transformación de las células mesenquimatosas en fibroblastos.

La dermis es un sistema integrado de tejido conectivo fibroso, filamentosos y amorfo que aloja las redes nerviosas, vasculares y los apéndices formados por la epidermis. Los fibroblastos, macrófagos y mastocitos son células propias de la dermis; otras, como los linfocitos, células plasmáticas y otros leucocitos derivados de la sangre pueden ingresar en la dermis en respuesta a diversos estímulos. La dermis protege al organismo de la injuria mecánica, fija y sirve como órgano de almacenamiento de agua; funciona en la regulación térmica y como receptor de estímulos sensoriales, e interactúa con la epidermis en el mantenimiento de su estructura normal y durante la embriogénesis en la reparación y remodelado.³⁵

Las fibras elásticas aparecen en la dermis mucho más tarde que las colágenas, generalmente en el sexto mes, las cuales parecen aumentar en cantidad y complejidad al avanzar la edad gestacional. Durante el cuarto mes las capas papilar y reticular de la dermis empiezan a distinguirse. Cerca de la 14^a semana de vida fetal el lipoblasto, la primera célula que contiene grasa, aparece en el mesénquima embrionario primitivo en estrecha relación con los vasos sanguíneos en desarrollo.¹

SUMMARY

The knowledge of the fetal development of the skin, its adnexa and migrating cells will help to set the principles and understand a lot more of how big and diverse is the world of dermatology.

This article is a fast and simple reading of the skin's basic embryology, which we need to understand prior to entering the road to cutaneous pathology.

Key words: cutaneous embryology, migrating cells.

BIBLIOGRAFÍA

1. Delgado ML. Contribución al estudio de la histogénesis cutánea. Tesis de licenciatura. Universidad de Cadiz 1980.
2. Fischer A. Compendio de Embriología Humana. Editorial Labor S.A. Barcelona 1975.
3. Serri F, Cirimele D. Embriology of Skin. En: Fitzpatrick T, Eisen A, Wolff K, et al. *Dermatology in General Medicine*. McGraw-Hill Inc., New York 1971:49.
4. Whittaker DK, Adan D. The surface layer of human fetal skin and oral mucosa: a study by scanning and transmission electron microscopy. *J Anat* 1971; 108:455.
5. Holbrook KA. Human epidermal embryogenesis. *Int J Dermatol* 1979; 18:329.
6. Montagna W, Parakkal PF. *The Structure and Function of Skin*. Academic Press, New York 1974.
7. Verma KB, Varma HC, Dayal SS. A histochemical study of human fetal skin. *J Anat* 1976; 121:185.
8. Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG. *Textbook of Dermatology*, Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1992.
9. Hashimoto K, Gross BC, Dibella RJ, et al. The ultrastructure of the skin of human embryos. IV.- The epidermis. *J Invest Dermatol* 1966; 43:317.
10. Ortíz UG, Valle JA, Sanchez S. *Histología de la Piel y sus Anexos*. I. Ed. Gráficas Cervantes S.A. Salamanca 1978.
11. Stephen OK. Vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38:647-666.
12. Freinkel RK. *The Biology of the Skin*. The Parthenon Publishing Group, New York 2001.
13. Vilches T, Campos MA, Gomez SJ. Estudio ultraestructural de las células de Langerhans en la vagina humana. *An Anat* 1976; 66:643.
14. Breathnach AS, Wolff K. Structure and Development of the Skin. En: Fitzpatrick T, Eisen A, Wolff K, et al. *Dermatology in General Medicine*. McGraw-Hill, New York 1979.
15. Breathnach AS, Robins J. Ultrastructural observation on Merkel cells in human foetal skin. *J Anat* 1970; 106:411.
16. Dodson JW. *Embriology of the Skin*. México, Interamericana 1978.
17. Hashimoto K, Gross BG, Nelson RB, et al. The ultrastructure of the skin of human embryos. III. The formation of the nail in 16-18 week old embryos. *J Invest Dermatol* 1966; 47:205.
18. Pinkus H. Anatomy and embryology of the skin. En: Andrade R, Gumpert SJ, et al. *Cancer of the Skin*. Saunders Company, Filadelfia, Londres, Toronto 1978.
19. Lever FW, Schaumberg-Lever. *Histología de la Piel*. Inter-médica, Buenos Aires, 1979.
20. Camacho F, Montagna W. *Tricology*. Grupo Aula Médica S.A. 1996.
21. Pinkus H. Anatomy and embryology of the skin. En: Montagna W. *Tricology*. Academic Press, New York 1978.
22. Robins FJ, Breathnach AS. Fine structure of the foetal hair follicle at hair-peg and early bulbous-peg stage of development. *J Anat* 1969; 104:553.
23. Glifton MM, Mendelson JK, Mendelson B, et al. Immunofluorescent microscopic investigation of the distal arrector pili: A demonstration of the spatial relationship between $\alpha 5 \beta 1$ integrin and fibronectin. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43:19-23.
24. Robins FJ, Breathnach AS. Fine structure of bulbar end of human foetal hair follicle at stage of differentiation of inner root sheath. *J Anat* 1970; 107:131.
25. Holbrook KA, Odland GF. Structure of the human fetal hair canal and initial hair eruption. *J Invest Dermatol* 1978; 71:385.
26. Mishima Y, Widland S. Embryonic development of melanocytes in human hair and epidermis. The cellular differentiation and melanogenic activity. *J Invest Dermatol* 1966; 46:263.
27. Ebling FJG. The gland sebaceous. En: Rook A, Wilkinson DS. *Textbook of Dermatology* Londres 1979.
28. Hashimoto K. The ultrastructure of the skin of human embryos. VII. Formation of the apocrine gland. *Act Dermatol Venereol* 1979; 50:241.
29. Wenzel FG, Horn TD. Nonneoplastic disorders of the eccrine glands. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38:1-17.
30. Cohn BA. The vital role of the skin in human natural history. *Int J Dermatol* 1998; 37:821-824.
31. Zaias N, Alvarez J. The formation of the primate nail plate: an autoradiographic study in squirrel monkey. *J Invest Dermatol* 1968; 51:120.
32. Cohen PR. The lunula. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34:943-953.
33. Samman PD. *The Nails in Diseases*. Heinnemann, Londres 1978.
34. Genis JM. *Biología del Desarrollo*. Fundamentos de Embriología. Editorial Espaxs, Barcelona 1975.
35. Holbrook KA, Wolff K. Estructura y Desarrollo de la Piel. En: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, et al. *Dermatología en Medicina General*, Panamericana S.A., Buenos Aires 1987.