



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD**

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**APLASIA CUTIS CONGÉNITA Y TIAMAZOL**  
REVISIÓN DE LA LITERATURA Y REPORTE DE CASOS  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:  
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA  
P R E S E N T A :  
DR. ENRIQUE SALVADOR RIVAS SALDIVAR**

**TUTOR DE TESIS:  
DRA. MA. DE LA LUZ OROZCO COVARRUBIAS**

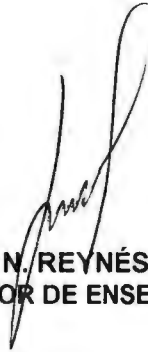


MÉXICO, D.F.



2007

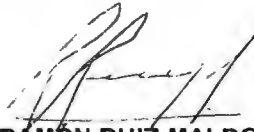
**APLASIA CUTIS CONGENITA Y TIAMAZOL  
REVISIÓN DE LA LITERATURA Y REPORTE DE CASOS  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**



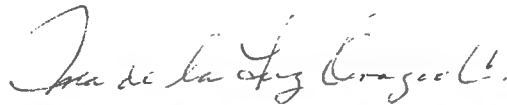
**DR. JOSÉ N. REYNÉS MANZUR  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DRA. MIRELLA VÁZQUEZ RIVERA  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA**



**DR. RAMÓN RUIZ-MALDONADO  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE  
DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA**



**DRA. MA. DE LA LUZ OROZCO COVARRUBIAS  
TUTOR DE TESIS**

## INDICE

<b>RESUMEN</b>	<b>1</b>
<b>MARCO TEORICO</b>	<b>2</b>
<b>Antecedentes</b>	<b>2</b>
<b>Justificación</b>	<b>4</b>
<b>Planteamiento del problema</b>	<b>5</b>
<i>Objetivos</i>	<b>5</b>
<i>Hipótesis</i>	<b>5</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>6</b>
<b>Clasificación del estudio</b>	<b>6</b>
<b>Universo</b>	<b>6</b>
<i>Criterios de inclusión</i>	<b>6</b>
<i>Criterios de exclusión</i>	<b>6</b>
<i>Criterios de eliminación</i>	<b>6</b>
<b>Selección de sujetos</b>	<b>6</b>
<b>Variables a investigar</b>	<b>7</b>
<i>Variable independiente</i>	<b>7</b>
<i>Variable dependiente</i>	<b>7</b>
<b>Tamaño de la muestra</b>	<b>7</b>
<b>Análisis estadístico</b>	<b>7</b>
<b>Consideraciones éticas</b>	<b>7</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>8</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>13</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>29</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS</b>	<b>30</b>
<b>ANEXOS</b>	
<b>Anexo 1</b>	<b>33</b>
<b>Anexo 2</b>	<b>35</b>

## RESUMEN

### APLASIA CUTIS CONGENITA Y TIAMAZOL REVISIÓN DE LA LITERATURA Y REPORTE DE CASOS INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

Rivas-Zaldivar ES\*, Orozco-Covarrubias ML\*\*, Ruiz-Maldonado R\*\*\*

\* Residente de Dermatología Pediátrica

\*\* Tutor de Tesis

\*\*\* Profesor Titular

**Introducción.** La aplasia cutis congénita (ACC) o ausencia congénita de piel es la presencia de una o más lesiones cutáneas localizadas o diseminadas que se caracterizan por no tener piel o estar cicatrizadas al nacimiento. Su etiología no ha sido establecida. Se han involucrado factores exógenos y endógenos como bandas amnióticas, trauma, necrosis por aumento de la presión intrauterina, anomalías del desarrollo en la línea media, anomalías cromosómicas, fenómenos trombóticos, y medicamentos teratogénicos, entre otros. Las lesiones son solitarias en más del 70% de los pacientes, sin embargo en alrededor del 8% de los casos se encuentran alteraciones asociadas en otros órganos y/o sistemas. La morbi-mortalidad está en relación directa con el tamaño y profundidad de las lesiones así como con la presencia de alteraciones en otros órganos y sistemas. El tratamiento en la mayoría de los pacientes con ACC es el manejo local de la herida, promoviendo la cicatrización espontánea; sin embargo en los casos de ACC que involucre tejidos subyacentes y/o asociada a síndromes, es fundamental el manejo integral e interdisciplinario.

**Objetivo.** Describir las características de los pacientes con aplasia cutis congénita vistos en el Instituto Nacional de Pediatría y determinar su asociación con la exposición in útero a 1-metilimidazol-2-tiol (Tiamazol/Tapazol®).

**Material y Método.** Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo en el que se incluyeron todos los pacientes del servicio de dermatología del Instituto Nacional de Pediatría vistos entre el 1 de enero de 1971 y el 31 de diciembre del 2006, registrando la información en las hojas de recolección de datos previamente diseñadas.

**Resultados.** Encontramos 80 pacientes con ACC, 51 femeninos y 29 masculinos, con edad promedio de 28 meses. No hubo exposición a tiamazol pero sí a otros agentes teratogénicos. Los patrones de herencia parecen ser diversos. Las lesiones únicas o múltiples afectaron a todos los segmentos, con predominio en cabeza y el aspecto predominante fue de una cicatriz atrófica. El 79 % de los pacientes tuvieron alteraciones asociadas en otros órganos y/o sistemas de severidad variable, con una mortalidad del 4 %.

**Conclusiones.** La ACC puede ser una enfermedad cutánea aislada, sin embargo, la asociación con alteraciones en diferentes órganos y/o sistemas es determinante del pronóstico. El diagnóstico debe ser temprano y el manejo integral. Esta serie de casos es la casuística más grande de ACC en una sola institución, aportará a la literatura mundial nuestra experiencia incluyendo hallazgos no descritos previamente.

**PALABRAS CLAVE:** Aplasia cutis congénita

## MARCO TEÓRICO

### Antecedentes

La aplasia cutis congénita (ACC) o ausencia congénita de piel se define como la presencia de una o más lesiones cutáneas localizadas o diseminadas que se caracterizan por no tener piel o estar cicatrizadas al nacimiento. Fue descrita por *Cordon* en 1767<sup>1</sup> y actualmente hay alrededor de 500 casos publicados en la literatura mundial<sup>2</sup>. La incidencia estimada es de 3 casos por 10 000 recién nacidos vivos y afecta a ambos sexos por igual<sup>3</sup>.

La etiología de la ACC no ha sido establecida<sup>4</sup>. Se han involucrado factores exógenos y endógenos como las bandas amnióticas (por tracción de la piel fetal), trauma, necrosis por aumento de la presión intrauterina, anomalías del desarrollo en la línea media<sup>5,6</sup>, anomalías cromosómicas, fenómenos trombóticos, y medicamentos teratógenos<sup>7</sup>, entre otros<sup>4,2</sup>.

La mayoría de los casos familiares sugieren que la ACC se hereda de modo autosómico dominante<sup>8</sup>, con penetrancia incompleta y expresividad variable<sup>8,9</sup>; sin embargo muchos de los casos son esporádicos<sup>2</sup>.

Clinicamente la ACC se caracteriza en su forma típica por una placa redonda u oval de 1 a 3 cm. de diámetro, bien delimitada sin pelo, ya que alrededor del 85% de las lesiones se localizan en piel cabelluda cerca o sobre la línea media en el vertex. Al momento del nacimiento puede encontrarse una cicatriz atrófica, una exulceración o una úlcera profunda con ausencia de tejidos subyacentes, incluyendo hasta en el 20% de los casos hueso, dejando al descubierto las meninges. Ocasionalmente la apariencia es membranosa y rara vez ampollosa. Las lesiones son solitarias en más del 70% de los casos, puede haber 2 lesiones hasta en el 20% de los casos o más en menos del 8%<sup>2,4,8,10</sup>.

La morbilidad y mortalidad de la ACC está en relación directa con el tamaño y profundidad de las lesiones. Las complicaciones más frecuentes son la ausencia de hueso subyacente<sup>11</sup>, sangrado, trombosis del seno sagital<sup>12</sup>, infecciones<sup>13</sup> y atrofia cerebral.

Las lesiones cutáneas normalmente cierran espontáneamente aún en ausencia de hueso en mayor o menor tiempo, dejando generalmente una cicatriz atrófica. Cuando la reepitelización ocurre un útero, el aspecto de la lesión puede ser más heterogéneo. Histopatológicamente se encuentra la epidermis atrófica, proliferación de fibroblastos dérmicos, neovascularización y ausencia completa de estructuras anexas<sup>4</sup>.

El diagnóstico es eminentemente clínico en la mayoría de los casos de ACC siendo la única alteración; sin embargo en alrededor del 8% de los casos se encuentran

alteraciones asociadas en otros órganos y/o sistemas<sup>2,14</sup> clasificándose actualmente en 9 grupos<sup>2</sup>:

- Grupo 1: ACC en piel cabelluda sin otra alteración
- Grupo 2: ACC en piel cabelluda asociada a anomalías en extremidades (Síndrome Adams-Oliver)
- Grupo 3: ACC en piel cabelluda asociada a nevo epidérmico/organoide
- Grupo 4: ACC sobre malformaciones embrionarias
- Grupo 5: ACC asociada a feto papiráceo o infartos placentarios
- Grupo 6: ACC asociada a epidermolisis ampollosa (Síndrome de Bart)
- 
- Grupo 7: ACC localizada en extremidades, sin ampollas
- Grupo 8: ACC asociada a teratógenos (medicamentos y/o infecciones)
  - Derivados de tiaminas (Tiamazol, Metimazol, etc.)
  - Varicela
  - Herpes simple
- Grupo 9: ACC asociada a síndromes:
  - Trisomía 13
  - Displasias ectodérmicas
  - Síndrome Johanson-Blizzard
  - Hipoplasia dérmica focal
  - Complejo de bandas amnióticas
  - Disgenesia gonadal 46 XY

El diagnóstico diferencial de la ACC en el recién nacido debe establecerse con lesiones secundarias a trauma obstétrico, electrodos colocados en piel cabelluda fetal, etc. Las lesiones ya cicatrizadas deben diferenciarse de alopecia cicatrizal, nevo sebáceo y otros tumores en casos de cicatrices hipertróficas. En ocasiones el diagnóstico se realiza retrospectivamente, cuando los familiares observan áreas sin pelo en edades posteriores.

El tratamiento en la mayoría de los pacientes con ACC es el manejo local de la herida, promoviendo la cicatrización espontánea; teniendo como resultado una cicatriz atrófica<sup>5</sup>. En etapas posteriores se pueden realizar medidas para mejorar el aspecto de la cicatriz, como implantes de pelo y escisión quirúrgica de dicha cicatriz<sup>9</sup>. Sin embargo en lesiones de mayor extensión y/o profundidad es necesaria una evaluación completa para determinar la magnitud de las lesiones y prevenir complicaciones. El cierre temprano con injertos, colgajos, colocación de placas, etc., si es necesario deben practicarse<sup>11</sup>. En los casos de ACC asociada a síndromes el manejo integral e interdisciplinario es fundamental.

## Justificación

La causa de la ACC es desconocida hasta el momento actual; como mencionamos anteriormente se han involucrado diferentes factores entre los que figuran agentes teratógenos como drogas. En 1972 *Milham* y *Elledge*<sup>15</sup> describieron los primeros pacientes con ACC, que habían sido expuestos a metimazol (MTZ) durante la vida intrauterina, debido a hipertiroidismo materno.

El hipertiroidismo se desarrolla en aproximadamente 2 de cada 1000 embarazos<sup>16</sup>, exponiendo al producto a complicaciones como: tirotoxicosis, prematurez, retraso en el crecimiento intrauterino, craneosinostosis, falla cardíaca, hidrops fetal y muerte intrauterina<sup>17</sup>. La causa más frecuente de hipertiroidismo en el embarazo es el hipertiroidismo transitorio (90%) secundario a la secreción inadecuada de gonadotropina coriónica (en la primera mitad del embarazo); la causa del otro 10% lo constituyen condiciones como: enfermedad de Graves, adenoma tóxico, tiroiditis subaguda, tirotoxicosis iatrogénica, tirotoxicosis facticia, tumor pituitario productor de TSH hipertiroidismo transitorio por hiperemesis gravídica, mola hidatiforme y bocio multinodular<sup>18</sup>. El control adecuado de la función tiroidea durante el embarazo resulta en recién nacidos saludables sin diferencia con los controles sanos de madres eutiroideas<sup>18</sup>. Las drogas anti tiroideas utilizadas para el tratamiento del hipertiroidismo han sido los derivados de las tiamidas: tiamazol, metimazol y propiltiouracilo, como primera línea terapéutica. Su mecanismo de acción consiste en bloquear la síntesis de la hormona tiroidea evitando la iodización de los residuos de tirosina a tiroglobulina, adicionalmente el propiltiouracilo actúa periféricamente inhibiendo la conversión de tiroxina a triyodotironina<sup>19</sup>. Estos medicamentos atraviesan la placenta afectando potencialmente la función tiroidea fetal, además de aumentar el riesgo de embriopatías, malformaciones cutáneas y gastrointestinales<sup>20</sup>. Dado que el propiltiouracilo atraviesa en mucho menor grado (25% menos) la barrera hematoplacentaria, aunque también se ha asociado con ACC, diferentes autores consideran que es la droga a utilizar durante el embarazo<sup>21</sup>.

El potencial teratogénico de los derivados de la tiaminas, particularmente del metimazol como causa de ACC, descrito hace poco más de 30 años, ha sido apoyado por alrededor de 25 casos descritos en la literatura<sup>7</sup>: *Mujtaba* y *Burrow*<sup>22</sup> 1 caso, *Bachrach* y *Burrow*<sup>23</sup> 5 casos, *Milham*<sup>24</sup> 3 casos, *Kalb* y *Grossman*<sup>5</sup> 1 caso, *van Dijke et al*<sup>3</sup> 1 caso, *Farine et al*<sup>25</sup> 1 caso, etc.<sup>15,29,31,45,46, 47</sup>, recientemente *Karg*<sup>7</sup> (2004) reporto un caso más; sin embargo existen publicaciones que ponen en duda la relación causal de estas drogas con la ACC como *Jansson*<sup>26</sup> quien no encontró ACC en los hijos de 24 madres tratadas con MTZ en el primer trimestre del embarazo, ó *Mometani et al*<sup>27</sup> quien no encontró ningún caso de ACC en 243 recién nacidos de madres expuestas a MTZ in útero; ó *van Dijke et al*<sup>3</sup> quien de 25 niños con defectos cutáneos congénitos, ninguno había sido expuesto a drogas anti tiroideas in útero.

El debate con respecto a la seguridad de estas drogas anti tiroideas durante el embarazo, concretamente su relación causal con ACC y otras malformaciones persiste

hasta nuestros días; mientras algunos autores consideran que su uso es seguro<sup>18,19,25</sup>, otros consideran que no lo es<sup>7,26,29,30</sup> y otros más lo ponen en duda<sup>31</sup>.

Las publicaciones de casos de ACC que adjudican una relación causal directa a los derivados de las tiaminas son esporádicos, la casuística más grande publicada en la literatura (25 casos) de niños con ACC sin exposición in útero a dichas drogas<sup>3</sup> y las que en 267 recién nacidos expuestos resultaron sanos; nos motivan a buscar el antecedente de exposición in útero a los derivados de las tiaminas [1- metilimidazol-2-tiol (Tiamazol/ Tapazol<sup>®</sup>), que es la tiamina en el mercado mexicano] en los pacientes con ACC del servicio de dermatología en 36 años y determinar la posible asociación causal entre ACC y la exposición in útero a estas drogas con evidencia positiva a riesgo fetal humano.

### **Planteamiento del problema**

¿Hay antecedente de exposición in útero a 1- metilimidazol-2-tiol (Tiamazol/ Tapazol<sup>®</sup>) en nuestros niños con aplasia cutis congénita?

### **Objetivos**

#### *Objetivo General*

- Determinar la asociación entre la exposición in útero a 1-metilimidazol-2-tiol (Tiamazol/ Tapazol<sup>®</sup>) y aplasia cutis congénita.

#### *Objetivos específicos*

- Determinar el número de casos con ACC en el INP en los últimos 36 años.
- Determinar el número de casos con ACC que tuvieron exposición in útero al tiamazol.
- Determinar la posible influencia de la dosis de tiamazol, la duración del tratamiento y el momento del embarazo en que se administró la droga, con la extensión y localización de las lesiones cutáneas de ACC.
- Determinar la asociación de ACC con alteraciones en otros órganos y/o sistemas.
- Determinar los patrones topográficos de las lesiones cutáneas de ACC en los pacientes del INP.

### **Hipótesis**

Los niños con aplasia cutis congénita vistos en nuestro servicio tienen como antecedente la exposición in útero a 1-metilimidazol-2-tiol (Tiamazol/ Tapazol<sup>®</sup>).



## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### **Clasificación del estudio**

- Estudio retrospectivo descriptivo
- Artículo de investigación/ evidencia clínica.

### **Universo**

Todos los pacientes del servicio de dermatología del Instituto Nacional de Pediatría vistos entre el 1 de enero de 1971 y el 31 de diciembre del 2006.

### ***Criterios de inclusión***

- Pacientes con diagnóstico de ACC
- Ambos géneros
- Cualquier edad actual

### ***Criterios de exclusión***

- Pacientes que cuenten únicamente con folio de la consulta externa de pediatría
- Pacientes cuyo expediente no exista en el archivo clínico
- Pacientes con historia prenatal incompleta o inadecuada que imposibilite la obtención de datos confiables.

### ***Criterios de eliminación***

- Pacientes en los que no se documente el diagnóstico de aplasia cutis congénita

### **Selección de sujetos**

Se revisarán todos los expedientes de niños con diagnóstico clínico de ACC del Servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría vistos en el período de tiempo establecido en los criterios de inclusión encontrados en:

- Archivo del Instituto
- Servicio de Dermatología
  - Libreta de consulta diaria
  - Libreta de Biopsias
  - Libreta de fotos
  - Archivo de Interconsultas
  - Archivo electrónico

Registrando la información en las hojas de recolección de datos previamente diseñadas (Anexo 1).

## **Variables a investigar**

### **\* Variable Independiente**

- Pacientes con ACC que hayan sido expuestos in útero a 1-metilimidazol-2-tiol (Tiamazol/Tapazol<sup>®</sup>), (escala nominal)

### **\* Variable Dependiente**

#### *Cualitativas*

- Edad del paciente
- Edad de la madre al momento de la concepción
- Género del paciente
- Historia familiar de ACC
- Localización de las lesiones cutáneas
- Morfología de las lesiones cutáneas en la primer consulta
- Alteraciones en otros órganos y/o sistemas
- Consumo materno de otras drogas durante el embarazo

#### *Cuantitativas*

- Número de lesiones de ACC en cada paciente
- Tamaño de lesiones de ACC en relación al segmento afectado
- Dosis administrada de 1-metilimidazol-2-tiol (Tiamazol/Tapazol<sup>®</sup>) durante el embarazo
- Momento del embarazo (semanas de gestación) en que se inició el 1-metilimidazol-2-tiol (Tiamazol/Tapazol<sup>®</sup>) u otra droga
- Duración del tratamiento con 1-metilimidazol-2-tiol (Tiamazol/Tapazol<sup>®</sup>) u otra droga durante el embarazo

## **Tamaño de la muestra**

Todos los pacientes con diagnóstico de aplasia cutis congénita vistos en el servicio de dermatología del INP entre el 1 de enero de 1971 y el 31 de diciembre 2006 que cumplan con los criterios de inclusión establecidos.

## **Análisis estadístico**

Se organizó la información a través de una base de datos en Excell para Windows. Se realizó análisis descriptivo; las variables numéricas se describieron mediante promedio (igual/diferente) o mediante medianas y mínimos- máximos para variables categóricas y/o con distribución sesgada. Los datos se presentan en tablas de frecuencia.

## **Consideraciones éticas**

No se requirieron consideraciones éticas por tratarse de un estudio retrospectivo.

## RESULTADOS

Entre el 1 de enero de 1971 y el 31 de diciembre del 2006 (36 años) encontramos 80 pacientes con ACC vistos en el servicio de dermatología del Instituto Nacional de Pediatría (INP), esto es 2 casos nuevos por año, en promedio; 51 pacientes del género femenino (64%) y 29 del masculino (36%).

La edad al momento de la consulta fue de un día de vida extrauterina a 17 años, con un promedio de 28 meses, y la siguiente distribución: 29 recién nacidos, 23 lactantes menores, 9 lactantes mayores, 3 preescolares, 11 escolares y 5 adolescentes.

La edad de las madres al momento del embarazo fue de 16 a 46 años (promedio de 26 años), siendo la tercera y cuarta década de la vida la más frecuente (40 y 21 casos respectivamente). La edad de los padres se encontró entre 17 y 78 años (promedio de 32 años); siendo la tercera y cuarta década de la vida la más frecuente (29 y 23 casos respectivamente).

El promedio de número de embarazos fue de 3, con un 1 embarazo en 24 madres y un máximo de 12 en 1 madre.

Se documentó el antecedente de aborto en 51/80 madres, resultando positivo en 17/51 casos (33%); con 1 aborto en 14 madres y un máximo de 8 abortos en 1 madre.

En 45/80 pacientes se documentó la ausencia de enfermedad tiroidea materna y el tratamiento respectivo durante el embarazo, en 35/80 pacientes no se encontró consignada la presencia del hecho.

En 33/80 pacientes se confirmó el uso de algún medicamento u otro evento en la madre durante el embarazo; 17/80 pacientes lo negaron y en 30/80 no se encontró consignado el dato. Los eventos y/o consumo de medicamentos fueron de 1 durante todo el embarazo (20 madres) a 6 (1 madre). Se identificaron 23 diferentes tipos de medicamentos u otro evento, siendo los vitamínicos los medicamentos más frecuentemente utilizados (13 pacientes); seguido de los antibióticos en 7 pacientes; otros como hormonales, antieméticos, antihistamínicos, etc. se encuentran en la *Tabla 1*. Se contabilizaron 63 eventos en total (consumo de medicamento u otro evento) en las 33 madres, 33 de ellos (52%) en el primer trimestre del embarazo (*Tabla 2*), con una duración que osciló entre 1 dosis, hasta el consumo del medicamento durante todo el embarazo.

En 40/80 pacientes se registró el antecedente de ACC en la familia, fue positivo en 3 pacientes (7.5%): uno en la madre, uno en una hermana y en otro no se especifico el parentesco.

El antecedente de consanguinidad se registró en 43 pacientes, de los cuales 3 pacientes fueron positivos (7%): en un caso los padres eran primos en primer grado, en

otro los padres eran primos en tercer grado, y en el tercero los abuelos maternos eran primos, desconociendo en qué grado.

El peso al nacimiento se obtuvo en 61/80 casos con un mínimo de 1,400 gramos y un máximo de 4,300 gramos (promedio 2,990 gramos).

La edad gestacional consignada en 50/80 casos, fue en promedio de 39 semanas (mínimo de 28, máximo 46 semanas). Clasificándose como recién nacidos de término 41/50 (82%) prematuro 6/50 y posttérmino 3/50.

La edad promedio al momento del diagnóstico de ACC fue de 31 meses (mínima de 1 día, máxima 204 meses [1 paciente]). El 60% de los pacientes (48/80) fueron diagnosticados en el primer año de vida. El diagnóstico de ACC se hizo en la primera consulta en 46/80 pacientes (58%); 13/80 pacientes fueron diagnosticados previamente como entidades diferentes a ACC, entre los que destacan: cicatriz de epidermolisis ampollosa, alopecia, nevo sebáceo, meningocele, etc.

La localización de las lesiones de ACC involucró a todos los segmentos corporales (cabeza, tronco y extremidades superiores e inferiores); 73/80 pacientes (91%) presentaron lesiones solo en 1 segmento, 3 en 2 segmentos, 3 en 3 segmentos y 1 paciente en los 4 segmentos. Se contabilizaron 130 lesiones, de las cuales 3 afectaron en forma contigua tronco y extremidades inferiores. La cabeza fue el segmento más frecuentemente afectado en 50/80 pacientes, 46 limitadas al segmento y 4 además de otras áreas, con un total de 64/130 lesiones (49%). Las extremidades inferiores fueron afectadas en 22/80 pacientes, 15 limitadas al segmento y 7 además de otras áreas, con un total de 35/130 lesiones (27%). El tronco fue afectado en 16/80 pacientes, 11 limitadas al segmento y 5 además de otras áreas, con un total de 26/130 lesiones (20%). Las extremidades superiores fueron afectadas en 4/80 pacientes, 1 limitada al segmento y 3 además de otras áreas, con un total de 5/130 lesiones (4%). La localización por área en cada segmento, así como otros detalles de las lesiones de ACC se encuentran en la *Tabla 3*.

Las lesiones de ACC fueron únicas en 50/80 pacientes (62%), se presentaron 2 lesiones en 19/80 pacientes (24%), 3 lesiones en 6/80 pacientes (8%) y más de 3 lesiones en 5 pacientes (6%).

El tamaño de 60 lesiones fue consignado en 55 pacientes, 28/60 lesiones con diámetro de 1 a 3 cm., 19/60 lesiones con diámetro de 3.1 a 10 cm. y 13/60 lesiones con diámetro mayor a 10.1 cm. El promedio de las lesiones medidas fue de 4.5 cm. (mínimo de 0.4 cm., máximo de 21 cm.).

Las características morfológicas de las lesiones de ACC se detalló en los 80 pacientes, calificándose como: cicatriz atrófica 60 lesiones (68%), ulceración superficial 10 lesiones (11%), ausencia de tejidos subyacentes 8 lesiones (9%), pseudomembranosa 5 lesiones (6%), ulceración profunda 3 lesiones (3%), exulceración 2 lesiones (2%), y

ampollosa 1 lesión (1%). La suma de las lesiones es de 89, en 71 pacientes la calificación fue única y en 9 se dieron dos calificativos, ej: paciente de 14 días de vida con cicatriz atrófica en piel cabelluda sobre hendidura craneana (ausencia de tejido subyacente).

Se detalló la forma en 24 lesiones de ACC, encontrando 12 lesiones de forma circular, 4 en forma de "H", 4 lineales, 2 en forma de "U", 1 en forma de "corazón" y 1 en "alas de mariposa".

En 16/80 pacientes (20%) la ACC fue la única patología, 63/80 pacientes (79%) tuvieron alteraciones asociadas en otros órganos y/o sistemas; en un paciente no fue encontrado el dato.

Las alteraciones en piel y anexos presentes en 42/80 pacientes (52%), fueron 17 lesiones diferentes, de las cuales la epidermólisis ampollosa fue la más frecuente (16 pacientes, 20% de todos los casos de ACC), seguida por bandas amnióticas (4 pacientes) y nevos melanocíticos congénitos (4 pacientes). El resto de las lesiones cutáneas se encuentran en la *Tabla 4*. El total de lesiones cutáneas fueron 50; en 35/42 pacientes (83%) se encontró solo una lesión cutánea, en 6/42 pacientes (14%) dos lesiones y en un paciente 3 lesiones. La epidermólisis ampollosa (16 casos) fue tipificada como epidermólisis distrófica en 14 casos (88%), epidermólisis simple en 1 caso (6%) y epidermólisis ampollosa no tipificada en 1 caso (6%).

Se encontraron alteraciones en el sistema músculo-esquelético en 30/80 pacientes (38%), con 33 lesiones diferentes, siendo las más frecuentes: hendidura cráneo/facial 7/30 pacientes (23%), luxación congénita de la cadera 7/30 pacientes (23%) y sindactilia 6/30 pacientes (20%). El total de alteraciones músculo esqueléticas fueron 65, 11/30 pacientes presentó solo una lesión y un paciente 7 lesiones (*Tabla 5 y 5a*).

Las alteraciones neurológicas se presentaron en 26/80 pacientes (33%), identificando 28 lesiones diferentes, dentro de las que destacan retraso psicomotor en 14/26 pacientes (54%) y crisis convulsivas en 10/26 pacientes (38%). El total de alteraciones neurológicas fueron 58, encontrando una lesión por paciente en 10 pacientes y hasta 6 lesiones en un mismo paciente (*Tabla 6 y 6a*).

Se encontraron alteraciones oculares en 12/80 pacientes (15%), identificándose 12 lesiones diferentes: estrabismo en 4/12 pacientes (33%); ptosis palpebral, leucoma corneal, coloboma y alteraciones no especificadas, en 2 pacientes cada una; megalocornea, corístoma, quiste dermóide conjuntival, ectropión bilateral, panus, ausencia de estructuras del segmento anterior y blefarofimosis en un paciente cada una. El total de alteraciones oculares fueron 19, 8/12 pacientes presentaron solo una lesión, 1 paciente presentó 2 lesiones y 3 pacientes presentaron 3 lesiones.

Las alteraciones cardiovasculares se presentaron en 6/80 pacientes (8%), identificándose 11 lesiones diferentes: conducto arterioso persistente en 4/6 pacientes

(67%), comunicación interventricular en 3/6 pacientes (50%), comunicación interauricular y cardiomegalia en 2 pacientes cada una; y dextrocardia, hipertensión arterial pulmonar, hipertrofia de ventrículo derecho, atresia de válvula tricúspidea, atresia de válvula pulmonar, hipoplasia de la arteria pulmonar y dextraposición de la aorta, en un paciente cada una. El total de alteraciones cardiovasculares fueron 18, 2/6 pacientes con una alteración, 2 pacientes con 2, 1 paciente con 5 y 1 paciente con 7.

Se identificaron 41 dismorfias en 17/80 pacientes (21%), siendo las más frecuentes: puente nasal aplanado y amplio en 6/17 pacientes (35%), paladar ojival en 5/17 pacientes (29%), y narinas evertidas en 5/17 pacientes (29%). El total de dismorfias fueron 85, identificándose hasta 16 dismorfias en un solo paciente (*Tabla 7 y 7a*).

Otras alteraciones encontradas en diferentes órganos y sistemas en 15/80 pacientes (19%), incluyeron 20 lesiones diferentes, siendo las más frecuentes: retraso del crecimiento y desarrollo, y criptorquidia en 4/15 pacientes (27%) cada una (*Tabla 8*). El total de estas alteraciones fueron 29, 8/15 pacientes presentan una alteración, 3 pacientes 2, 3 pacientes 3 y 1 paciente 6.

Los casos de ACC asociados a algún síndrome fueron 26/80 pacientes (32%). Se identificaron 6 síndromes diferentes: síndrome de Bart en 16/26 pacientes (61%), síndrome de bandas amnióticas en 4/26 pacientes (15%), síndrome de nevos sebáceos y síndrome de nevos epidérmicos en 2/26 pacientes (8%) cada uno, incontinencia pigmentaria y síndrome oro-facio-digital en 1 paciente (4%) cada uno.

Se sometieron a diferentes estudios de laboratorio y gabinete a 45/80 pacientes (56%), siendo los más frecuentemente utilizados: rayos X (31), ultrasonografía (17), tomografía axial computarizada (15), electroencefalograma (11), ecocardiograma (7), cariotipo (5), electrocardiograma y resonancia magnética (3), entre otros.

A 30/80 pacientes (38%) se les practicó biopsia de piel, de las cuales 28 fueron en relación a la ACC; las 2 restantes fueron en 1 paciente con incontinencia pigmentaria y en el otro el tejido extirpado en cirugía. De las 17/28 biopsias que fueron tomadas de las lesiones de aplasia cutis, 14 fueron informadas como tal y 3 como no concluyentes. De las 11/28 biopsias que fueron tomadas de lesiones de epidermólisis ampollosa, 9 se informaron como epidermólisis ampollosa distrófica, 1 como epidermólisis ampollosa simple y 1 como epidermólisis ampollosa no tipificada.

Recibieron tratamiento para las lesiones de ACC 34/80 pacientes (42%). En 21/34 pacientes (62%) el tratamiento fue médico, y en 13/34 pacientes (38%), quirúrgico. Los tratamientos médicos incluyeron: antibióticos y antisépticos tópicos, cicatrizantes, membranas coloides, corticosteroide tópico y antibiótico sistémico, solos o en combinación; siendo los antibióticos tópicos los más usados (18 pacientes). El tratamiento quirúrgico incluyó 8 diferentes procedimientos con un total de 19 (*Tabla 9*). De los 13 pacientes, 10 (77%) requirieron 1 procedimiento, 2 fueron sometidos a 2 procedimientos y 1 paciente a 5.

Se presentaron complicaciones en 8/80 pacientes (10%), de los cuales 3 (4%) murieron; uno por choque cardiogénico, otro por muerte cerebral y el tercero por pentalogía de Fallot. Los 5 pacientes restantes presentaron complicaciones como: impetiginización (3 pacientes), necrosis digital (1 paciente), dehiscencia de herida (1 paciente), salida de líquido cefalorraquídeo por la lesión de aplasia cutis (1 paciente), e infección cutánea en área de colocación de expansor cutáneo (1 paciente). El total de complicaciones en estos 5 pacientes fue de 7, 3 pacientes con 1 complicación y 2 pacientes con 2.

Se documentó el tiempo de seguimiento en 60/80 pacientes (75%); 4/60 fueron vistos solamente en una ocasión (7%) y 56/60 pacientes (93%) en dos o más. El promedio de tiempo de seguimiento de los pacientes fue de 2.5 años, con un máximo de 13 años. Los 80 pacientes fueron vistos por el servicio de dermatología, participando en conjunto con 24 diferentes servicios del instituto, dentro de los cuales destacan por frecuencia: genética, neurología, cirugía plástica, ortopedia, oftalmología, rehabilitación y neonatología entre otros.

## DISCUSIÓN

La aplasia cutis congénita (ACC) o ausencia congénita de piel es una enfermedad rara, entre 1767 y 1986 se publicaron alrededor de 500 casos en la literatura mundial<sup>2</sup>; la incidencia estimada es de 3 casos por 10 000<sup>3</sup>. En el servicio de dermatología del Instituto Nacional de Pediatría se han visto 80 casos en 36 años (Enero 1971 a Diciembre 2006), lo cual significa 2 pacientes promedio por año. La incidencia en la población atendida (pacientes de 0 a 17 años, 11 meses de edad) en el Instituto Nacional de Pediatría es de 1.5 por cada 10,000 niños y de 16 por cada 10,000 niños atendidos por primera vez en la consulta del servicio de dermatología, lo anterior se explica por el hecho de ser un departamento exclusivo y de alta especialidad en el campo de la dermatología pediátrica a nivel nacional.

La ACC afecta a ambos sexos, algunas series de casos han encontrado que es por igual<sup>3,32</sup>, alguna ha sugerido un ligero predominio en hombres<sup>9</sup>, y otros apoyan un predominio en mujeres<sup>33,34</sup>; nuestra serie de casos establece una relación de 1.7/1 en favor del sexo femenino. Hasta donde sabemos no existe en la literatura mundial una serie de casos de ACC mayor a esta.

La edad promedio al momento de la consulta fue de 28 meses, sin embargo 52/80 pacientes (65%) se encontraba en el primer año de vida; y de estos 29/52 pacientes en el primer mes de vida. El diagnóstico de ACC en los primeros días de vida es de vital importancia para evitar la confusión con lesiones ocasionadas por trauma obstétrico y sobre todo para la búsqueda de defectos estructurales asociados. El rango de edad al momento de la consulta (1 día a 17 años) se debe a que muchos de los pacientes presentan lesiones pequeñas sin otras alteraciones, por lo que no consultan, o lo hacen en edades avanzadas.

La edad de la madre al momento del embarazo no parece ser determinante en la incidencia de ACC, en nuestros casos la edad promedio de las madres fue de 26 años, 40/72 madres en la tercera década, 21/72 en la cuarta, de las cuales solamente 11 tenían 35 años o más (10 entre 35 y 39 y una 46 años), factor que implica un mayor riesgo de tener hijos con anomalías congénitas, entre otros mecanismos por aumento en las mutaciones autosómicas dominantes, mecanismo implicado en la ACC<sup>8</sup>. Sin embargo la edad materna sí podría ser determinante en la severidad de las lesiones de ACC por un lado, y por otro en el número y severidad de otras anomalías congénitas asociadas. Los casos cuyas madres tuvieron de 35 a 39 años (10) fueron de los más severamente afectados por las lesiones de ACC y/o las alteraciones asociadas: 3/16 pacientes con síndrome de Bart, 2/4 pacientes con lesiones extensas en forma de "H", 1/2 paciente con síndrome de nevos sebáceos, 1/1 paciente con síndrome oro-facio-digital, 1/7 paciente con lesión extensa y defecto de osificación craneal, 1/1 paciente con cuadruparesia espástica, 1/3 paciente con comunicación interventricular. Algunos de estos casos se describen con detalle en otros apartados. El paciente cuya madre tenía 46 años (gesta 12) presentó 3 lesiones de



ACC en piel cabelluda de más de 3 cm. de diámetro, membranas interdigitales, espina bífida, pectum escavatum y hernia umbilical.

En términos generales la edad del padre no se considera un factor de riesgo para anomalías congénitas, sin embargo se ha documentado la relación entre edad paterna avanzada y algunas enfermedades autosómicas recesivas<sup>8</sup>. En nuestros casos la edad promedio de los padres fue mayor que la de las madres (32 vs 26 años) encontrando a 24 padres (vs 11 madres) por arriba de los 35 años de edad, 3/24 por arriba de 50 años y 1 de 78 años. Los padres de los 11 pacientes cuyas madres fueron mayores de 35 años de edad, tuvieron también más de 35 años. En 13 casos encontramos: 3 pacientes con síndrome de Bart, 2 pacientes con criptorquidia y atelia, 1 paciente con hidrocefalia, 1 paciente con lesión extensa en forma de "U" y 5 pacientes con ACC en piel cabelluda sin otras anomalías congénitas. El paciente cuyo padre tenía 78 años de edad presentó una lesión de ACC en piel cabelluda de 3 x 1.5 cm, con hiperlaxitud articular y retraso psicomotor.

Decir que la combinación de edad mayor de 35 años en el padre y la madre fue un factor determinante de la severidad de la ACC y las alteraciones asociadas en nuestros 11 casos es aventurado, sin embargo no es improbable ya que en ambos casos se ha asociado con diferentes malformaciones congénitas. En los casos restantes, 8 presentaron las alteraciones asociadas comentadas y/o ACC extensa, aunque en conjunto fueron menos numerosas y algunas menos severas, y 5 pacientes solo presentaron ACC en piel cabelluda, dejando en duda la influencia de la edad paterna particularmente en la severidad de la ACC.

El número de embarazo del cual fueron producto nuestros pacientes no parece relevante, sin embargo el antecedente de aborto en 17/51 casos (33%) representa más del doble de la incidencia de abortos en relación al 15% del riesgo para la población general<sup>35</sup>.

La causa de la ACC permanece en estudio y debate<sup>4</sup>; ya que el grado de evidencia para las posibles causas es muy variable. Se han involucrado factores tanto endógenos como exógenos. Los endógenos incluyen: trauma y exostosis pélvica<sup>36</sup>, bandas amnióticas<sup>8,37</sup>, necrosis cutánea por aumento de la presión intrauterina<sup>2,33</sup>, anomalías del desarrollo de la línea media<sup>5,6</sup>, anomalías cromosómicas<sup>2</sup>, fenómenos trombóticos<sup>38</sup>, entre otros; y los exógenos: agentes infecciosos como herpes simple<sup>39,40</sup> y varicela<sup>41</sup>, medicamentos como metimazol y carbamazol<sup>7,28,29,30</sup>, misoprostol<sup>42</sup>, ácido valpróico<sup>43</sup>, y drogas adictivas como benzodiazepinas, alcohol, metadona, heroína, cocaína, marihuana y tabaco<sup>14,37,44</sup>.

En nuestro estudio dedicamos especial atención a encontrar la posible asociación entre el uso de metimazol (tiamazol en México) durante el embarazo y ACC. Se documentó la ausencia de enfermedad tiroidea materna y del tratamiento respectivo en 45 pacientes; en las 35 restantes no se encontró consignada la presencia durante el embarazo de dicha enfermedad o su tratamiento; dado que es una enfermedad que difícilmente pasa

desapercibida, podemos razonablemente deducir que no la hubo. Si bien el potencial teratogénico de los derivados de las tiaminas, particularmente del metimazol como causa de ACC se ha descrito desde hace más de 30 años y al momento han sido reportados al menos 25 casos en la literatura<sup>3,5,7,15,22,23,24,25,29,30,31,45,46,47,48,49</sup>, la relación causal entre la droga y los defectos cutáneos sigue siendo controvertida<sup>3,17,31</sup>, ya que existen publicaciones<sup>26</sup> y series de casos (25 y 243 respectivamente)<sup>3,27</sup> que ponen en duda dicha relación.

*Dijke y colaboradores*<sup>3</sup> estudiaron la prevalencia de defectos cutáneos congénitos en la piel cabelluda en recién nacidos del Hospital Universitario de Ámsterdam (1959-1986), en ese período 48,057 mujeres dieron a luz a 49,091 recién nacidos vivos, de los cuales 25 (0.05%) presentaron lesiones de ACC; ninguna de las madres habían tomado medicamento antitiroideo durante el embarazo; por el contrario 24 recién nacidos vivos de madres que habían recibido tratamiento con metimazol o carbamazol durante el primer trimestre del embarazo no tuvieron defectos cutáneos al nacimiento. *Mometani y colaboradores*<sup>27</sup> tampoco encontró casos de ACC en 243 recién nacidos vivos expuestos in útero a metimazol.

Determinar la asociación en una entidad tan poco frecuente como ACC con un medicamento como el metimazol usado incluso en alimentos para animales en algunos países<sup>46</sup> es una tarea poco menos que imposible, ya que se requieren estudios con cohortes prospectivos suficientemente grandes para apoyar dicha asociación. Asumiendo que la incidencia de hipertiroidismo materno es de 0.2% durante el embarazo y la incidencia estimada de ACC de 0.03% (sin perder de vista que solo la tercera parte de los casos de hipertiroidismo materno durante el embarazo son tratados con metimazol), se estiman 20 casos de ACC por cada 100 millones de nacimientos<sup>14</sup>. Si bien es cierto que la relación causal entre el uso de metimazol durante el embarazo y ACC no se puede descartar, la evidencia disponible no permite establecer un riesgo verdadero; por lo que hasta el momento la asociación directa entre la exposición in útero a metimazol (ó sus derivados) y ACC es débil.

El clasificar a un agente ya sea medicamento, germen o cualquier otro factor ambiental como teratogénico indica exclusivamente que dicho agente tiene el potencial de producir malformaciones congénitas. La sola presencia de un teratógeno puede no causar ningún efecto, ya que este depende directamente de la dosis-respuesta, así como del grado de teratogenicidad de dicho teratógeno. El grado de teratogenicidad de un agente depende en primer lugar de su presencia, pero también de otros factores exógenos y endógenos como la absorción y metabolismo en la madre y la transformación placentaria, para aumentar su efectividad como teratógeno<sup>50</sup>.

Lo anterior significa que la presencia de cualquier agente puede producir malformaciones congénitas, por lo que el ideal es la ausencia de cualquier agente durante el embarazo. El 41% de las madres 33/80 de nuestros pacientes con ACC confirmó la exposición a algún agente durante su embarazo, identificándose 23 diferentes agentes (*Tabla 1*), en diferentes etapas del embarazo (*Tabla 2*). Los más

utilizados fueron vitaminas prenatales (hierro, ácido fólico, complejo B) por 13 pacientes, medicamentos considerados como seguros e incluso necesarios en el embarazo, y en segundo lugar antibióticos (trimetoprim-sulfametoxazol, nitrofurantoina, ampicilina, cefalexina y penicilina, entre otros) por 7 pacientes, la mayoría sin una contraindicación formal para su uso durante el embarazo o con algunas especificaciones como no usar nitrofurantoina al término del embarazo por riesgo de anemia hemolítica en el recién nacido. Sin embargo identificamos algunos agentes usados por las madres de nuestros pacientes durante el embarazo que se han clasificado como teratógenos en general y/o relacionado con ACC en particular:

**HORMONALES.**- Estuvieron expuestos 3 de nuestros casos:

Caso 1: El hormonal usado por la madre no fue especificado y la exposición fue durante el primer trimestre de gestación, siendo el único agente al que fue expuesto. Nuestro paciente nació con una lesión de ACC en tórax anterior (paraesternal hasta cicatriz umbilical, con diámetro mayor de 10 cm.), cardiopatía congénita cianógena (comunicación interventricular, comunicación interauricular, atresia de válvula tricuspídea, conducto arterioso persistente y cardiomegalia grado III) y dismorfias menores (puente nasal aplanado y amplio, narinas evertidas, implantación baja de pabellones auriculares, paladar ojival y macroglosia), falleciendo a los 4 meses de edad con diagnóstico de choque cardiogénico, insuficiencia cardíaca congestiva y acidosis metabólica persistente. Este es 1/3 casos que fallecieron.

Caso 2: El hormonal usado por la madre no fue especificado y la exposición fue durante el primer trimestre de gestación, al igual que otros agentes como antiespasmódicos (*clorhidrato de piperidolato*) y antieméticos (no especificados). Nuestro paciente nació con tres lesiones de ACC: una en cabeza (parieto-occipital), otra en tórax anterior (en forma de "U") y la tercera en extremidad inferior derecha, además de alteraciones neurológicas (no especificadas) y cardiovasculares (conducto arterioso persistente y cardiomegalia).

Caso 3: El hormonal usado fue *valerato de estradiol + clomifeno*, además de abuso diario de *alcohol* y *tabaco* durante las primeras semanas de embarazo, el paciente nació con una lesión de ACC en cabeza (fronto-parieto-occipital) de 9 x 4 cm, alteraciones cutáneas (hoyuelos pre sacros), músculo-esqueléticas (espinas bifidas y sindactilia) y neurológicas (retraso psicomotor y crisis convulsivas tipo ausencia).

Los efectos de los derivados del estradiol durante el embarazo (parto prematuro y embarazos fallidos por abortos, embarazos ectópicos y muerte neonatal); así como de los progestágenos (anormalidades cardíacas congénitas, defectos del tubo neural, prematuridad, abortos y muerte neonatal) han sido ampliamente documentados en la literatura mundial<sup>51,52,53,54</sup>. Sin embargo hasta donde conocemos estos son los primeros tres casos de ACC asociados a hormonales; aunque en 2 casos no fueron los únicos eventos, un caso estuvo además expuesto a antiespasmódicos y antieméticos, y otro a alcohol y nicotina, estos dos últimos relacionados indirectamente con ACC<sup>37,44</sup>.

MISOPROSTOL.- Una madre uso *Misoprostol* (antagonista de prostaglandina E) por vía oral y vaginal, en dos ocasiones (semana 8 y 20) con intenciones fallidas de abortar, además de consumo diario de *alcohol* y *tabaco*; el paciente nació con una lesión de ACC en cabeza (parieto-occipital) menor de 2 cm. de diámetro y síndrome de bandas amnióticas; presentando alteraciones cutáneas (bandas amnióticas y anoniquia), músculo-esqueléticas (sindactilia y luxación congénita de cadera) y dismorfias (braquidactilia y plagiocefalia). El paciente estuvo expuesto además a alcohol y a nicotina que como habíamos comentado se han relacionado a ACC, ya que la nicotina y el bajo peso en el producto se han implicado en el desarrollo del síndrome de bandas amnióticas<sup>37,44</sup>

El misoprostol es un medicamento altamente abortivo en el primer trimestre del embarazo. La relación entre ACC y misoprostol ha sido previamente documentada<sup>42,49</sup>, así como su asociación con anomalías del desarrollo como el síndrome de Moebius y defectos del tubo neural<sup>55</sup>.

CAPTOPRIL.- Una madre requirió *captopril* (antihipertensivo) diario durante todo el embarazo, el paciente nació prematuro (32 semanas) con una lesión de ACC en forma de "H" que afectaba el tronco posterior (lumbosacro) y extremidades inferiores, además de enfermedad de Hirschsprung y estenosis del meato uretral.

El captopril es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, fármacos que se han asociado con múltiples malformaciones congénitas<sup>56,57</sup>, de los cuales no presentó ninguna nuestro paciente y dentro de las cuales no se menciona ACC, este sería el primer caso de ACC asociado a un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, único fármaco al que fue expuesto. La ACC fue severa, además de las alteraciones asociadas.

ANTINEOPLÁSICOS.- Una madre con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, en tratamiento con *vincristina*, *metotrexato* y *purinetol*, durante las primeras 8 semanas de embarazo (desconociendo su gravidez), dio a luz un recién nacido prematuro (36 semanas) con una lesión de ACC en cabeza (vertex), de 3 cm. de diámetro aproximadamente, alteraciones cutáneas (nevus melanocíticos congénitos), músculo-esqueléticas (edad ósea disrítica y luxación congénita de cadera), y otras alteraciones como reflujo vésico-ureteral, ectopia renal, hipoacusia, retraso de crecimiento, desarrollo y lenguaje, además de múltiples dismorfias "menores" (fontanela posterior amplia, frente amplia, hipertelorismo, fisuras palpebrales hacia abajo, implantación baja de pabellones auriculares, puente nasal ancho y aplanado, micrognatia, paladar ojival, ausencia de piezas dentarias, cuello alado, tórax largilíneo estrecho, teletelia, microtelia, abdomen prominente y braquidactilia).

Los antineoplásicos o antiproliferativos son agentes teratogénicos. De los tres agentes a los que estuvo expuesto nuestro paciente el metotrexato es conocido como altamente abortivo, causante de alteraciones en sistema nervioso central (hidrocefalia, mielomeningocele), dismorfias (labio y paladar hendido, micrognatia, hipertelorismo),

osificación craneana anormal, anomalías en el desarrollo de estructuras derivadas del primer arco branquial, además de retraso del crecimiento intrauterino y retraso mental<sup>55,58</sup>.

Nuestro paciente tuvo muchas más malformaciones que las descritas, aunque otras no se presentaron. No encontramos referida la asociación de estos agentes con ACC.

VIRUS.- Los virus se han reconocido como agentes con alto grado de teratogenicidad. Las evidencias en la literatura mundial de su asociación con malformaciones congénitas abundan. Estuvieron expuestos 2 de nuestros casos, uno de ellos a través de una vacuna y otro a la infección directamente.

Caso 1. A una madre le fue administrada una dosis de la *vacuna contra rubéola y sarampión* en la semana 20 de gestación, el paciente nació con una lesión ulcerada de ACC en cabeza (línea media: fronto-parietal), de 2 cm. de diámetro, con ausencia de tejido óseo subyacente.

Caso 2. Una madre, cursó con infección por el *virus varicela-zoster* durante la semana 12 del embarazo, el paciente nació con 4 lesiones de ACC, una en cabeza (óculo-fronto-parietal derecho), una en extremidad superior derecha y 2 en extremidades inferiores (una en cada extremidad); con diámetros mayores a 10 cm, además de alteraciones cutáneas (alopecia difusa de pestañas), músculo-esqueléticas (luxación congénita de cadera), neurológicas (hidrocefalia, holoprosencefalia, hipertensión intracraneana, hemiparesia y crisis convulsivas), oculares (ojo derecho: leucoma corneal total, panus superficial estromal y profundo, y ausencia de estructuras del segmento anterior) y dentales (retraso en la dentición). El paciente falleció con diagnóstico de muerte cerebral a los 8 años de edad.

Hay dos casos de ACC asociada a infección congénita por el virus varicela-zoster, el primero<sup>59</sup> con una lesión de ACC en una pierna y área cicatrizada en región lumbar; y el segundo<sup>41</sup>, con una lesión de ACC extensa sobre cuello y hombro. En ambos casos las madres tuvieron varicela alrededor de la semana 15 de gestación.

La relación entre la exposición a otros agentes en nuestros pacientes durante el período de gestación y ACC es difícil de establecer. Medicamentos como ácido acetilsalicílico y diclofenaco se han asociado con defectos cardíacos y falla neonatal crónica e hipertensión pulmonar respectivamente, aunque no con ACC; sin embargo al igual que otros medicamentos involucrados en nuestros niños que no encontramos asociados a malformaciones congénitas incluyendo ACC<sup>60</sup> es difícil establecer su papel como agentes teratógenos ya que en la mayoría de los casos no fue un agente único al que estuvieron expuestos. Como ejemplo de lo anterior tenemos:

Caso 1 expuesto a diclofenaco en la semana 5 de gestación y a la vacuna de rubéola/sarampión (Comentado en "virus").

Caso 2 expuesto a ácido acetilsalicílico, pirazolonas, clorfeniramina y pseudoefedrina, presentó ACC en cabeza con defecto de osificación.

Caso 3 expuesto a ácido acetilsalicílico y ranitidina ambos en la semana 8 de gestación, presentó síndrome de Bart.

La forma de herencia de la ACC no ha sido determinado, de acuerdo a lo publicado en la literatura hay múltiples casos y numerosas familias con ACC clásica (piel cabelluda) en las que el patrón de herencia es consistente con un patrón autosómico dominante con penetrancia incompleta y expresividad variable, aún dentro de una misma familia<sup>2,8,9,61</sup>. Dada la baja penetrancia es posible que de los casos que han sido considerados como esporádicos algunos correspondan a un patrón autosómico dominante, aunque la posibilidad de mutaciones de novo no se pueden descartar, particularmente en pacientes cuyos padres son de edad avanzada, evento que se ha documentado en algunas enfermedades autosómicas dominantes<sup>8</sup>. Por otro lado se ha postulado que la ACC se hereda en forma autosómica recesiva<sup>62,63</sup>; particularmente en ACC localizada en extremidades inferiores sin lesiones en piel cabelluda. A pesar de que una gran proporción de pacientes con ACC parecen tener una base genética<sup>8</sup>, otros no parecen tenerla<sup>9,64</sup>. Hasta ahora no se ha identificado el gen responsable<sup>65</sup> y dado que puede tratarse de más de una mutación de novo en la que participen otros eventos (factores ambientales, medicamentos, etc.) es necesario continuar investigando cuidadosamente al respecto.

En nuestra serie obtuvimos el antecedente familiar de ACC en 40/80 pacientes (50%), siendo positivo en 3 casos:

Caso 1. Paciente femenina con ACC en piel cabelluda, circular, de 1 cm. de diámetro, asociada a incontinencia pigmentaria; la madre de la paciente con historia de un aborto, incontinencia pigmentaria y una lesión de ACC de características similares a las de la paciente. Patrón de herencia autosómico dominante para ACC y dominante ligado a X para incontinencia pigmentaria.

Caso 2. Paciente femenina con lesión extensa de ACC en dorso de pies (bilateral y simétrica), asociada a epidermólisis ampollosa distrófica (síndrome de Bart); producto de madre de 37 años, múltipara (gesta 6) y padre de 37 años, ambos sanos, sin historia de consanguinidad; hermana mayor de la paciente con diagnóstico de síndrome de Bart. Patrón de herencia autosómico recesivo.

Caso 3. Paciente femenina con lesión extensa de ACC en vertex, asociada a crisis convulsivas y estrabismo, producto de madre múltipara (gesta 9) con 4 abortos, se desconoce historia de consanguinidad. En esta paciente no se especificó el parentesco del familiar afectado. La historia de abortos sugiere un patrón de herencia autosómico recesivo.

Por otro lado obtuvimos el antecedente de consanguinidad de 43/80 pacientes (54%), siendo positivo en 3 casos.

Caso 1. Padres primos en primer grado. Paciente femenina con lesión de ACC en dorso de pies (bilateral y simétrica) asociada a epidermólisis ampollosa simple (síndrome de Bart), alteraciones músculo-esqueléticas (defecto de osificación cráneo-vertebral, edad ósea disrítica y pie equino varo), neurológicas (atrofia cortico-subcortical, displasia cortical, ventriculomegalia y retraso psicomotor), criptorquidia y nefrocalcinosis.

Caso 2. Padres primos en tercer grado, con el agravante de madre con infección por varicela-zoster en la semana 12 de embarazo (*caso 2 comentado en "virus"*)

Caso 3. Abuelos maternos primos (se desconoce el grado), madre de 35 años y padre de 40 años, el paciente con lesión de ACC fronto-parietal de 3 x 1 cm. asociada a síndrome de nevos sebáceos, alteraciones en piel (nevo sebáceo sobre sutura coronal), músculo-esqueléticas (acortamiento de pierna izquierda y sindactilia), neurológicas (disgenesia cerebral, agenesia del cuerpo calloso, quiste subaracnoideo, ventriculomegalia, crisis convulsivas y retraso psicomotor).

Los tres pacientes con antecedentes familiares de ACC son diferentes de los 3 pacientes con antecedentes de consanguinidad, el grado de severidad de la ACC y asociación con otras alteraciones fue variable; sin embargo se inclinan a un patrón de herencia autosómica recesiva.

Estos 6 casos no nos permiten llegar a una conclusión y apoyan la controversia con respecto a la forma de herencia de la ACC. Si bien no se revisaron los padres de nuestros pacientes para descartar un patrón de herencia autosómico dominante; los 6 casos descritos previamente, el promedio de edad de los padres y la presencia documentada en nuestros casos de diferentes agentes durante la gestación; nos hace pensar que puede haber diferentes patrones de herencia para la ACC, además de otros factores no genéticos que determinan su presencia a través de mutaciones en uno o más genes.

El peso al nacimiento (promedio 2,990 gramos) y la edad gestacional (promedio 39 semanas) en términos generales no parece afectarse en los pacientes con ACC. Ambos parámetros están dentro de los valores promedio para la población general<sup>66</sup>.

El diagnóstico de la ACC es esencialmente clínico, la edad promedio del diagnóstico de ACC en nuestros pacientes fue de 31 meses y la edad promedio al momento de la primera consulta de 28 meses, lo que refleja un promedio de 3 meses en establecer el diagnóstico de ACC. En 46/80 (58%) el diagnóstico de ACC se hizo en la primera consulta. Los diagnósticos iniciales diferentes a ACC que se consideraron en 13 pacientes fueron: cicatriz de epidermólisis ampollosa, alopecia, nevo sebáceo, meningocele, entre otros. A diferencia de lo referido en la literatura no se consideraron entre estos diagnósticos lesiones traumáticas durante el parto<sup>2</sup> o lesiones producidas por electrodos cefálicos<sup>67</sup>.

Las lesiones de ACC pueden afectar cualquier área de la superficie cutánea y pueden ser únicas o múltiples incluso en el mismo segmento, en nuestros pacientes 73/80 (91%) tuvieron lesiones solo en un segmento y como se ha referido en la literatura<sup>2,4,32,34</sup>, la cabeza fue el segmento más frecuentemente afectado en 50/80 pacientes (63%). Dentro de la cabeza la localización más frecuente es el vertex<sup>32,68</sup>, sin embargo nosotros encontramos que el 31% de las lesiones en nuestros pacientes se localizaron en área parietal, seguida del área temporal (15%) y solamente 11% en vertex. *Frieden*<sup>2</sup> y *Tincopa*<sup>34</sup> han referido el parietal como el sitio más frecuentemente afectado. Las extremidades inferiores se afectaron en el 28% de los pacientes 22/80 en su mayoría de forma bilateral y simétrica (64%), esto probablemente se debe a la asociación con síndrome de Bart y lesiones de ACC en forma de "H" que presentaron la mayoría de estos casos. En nuestros 80 pacientes contabilizamos 130 lesiones en total (*Tabla 3*), en el 62% fueron únicas, 24% dobles, 8% triples y en 6% se presentaron cuatro o más lesiones.

El tamaño de las lesiones de ACC en su gran mayoría es de 1 a 3 cm, como corroboramos en casi la mitad de nuestros casos (47%), sin embargo el promedio del diámetro en nuestros pacientes fue de 4.5 cm., ya que el 32% de las lesiones midió entre 3.1 y 10 cm. y el 21% tuvieron un diámetro mayor a 10.1 cm.

Las características clínico-morfológicas fueron detalladas en todos los pacientes al momento de la consulta, observándose más frecuentemente como una cicatriz atrófica (68%), ulceración superficial (11%), ausencia de tejido subyacente (9%), pseudomembranosa (6%), ulceración profunda (3%), exulceración (2%) y ampollosa (1%). Las características clínicas de las lesiones de ACC dependen fundamentalmente de la edad del paciente al momento que se evalúa<sup>4</sup>. En nuestros pacientes menores a 1 mes las características clínico-morfológicas fueron: cicatriz atrófica (38%), ulceración superficial (26%), ausencia de tejido subyacente (15%), pseudomembranosa (9%) exulceración (6%), ulceración profunda (6%).

La forma de las lesiones de ACC es por demás caprichosa (circular, oval, lineal, romboidal, estelar, etc.). En piel cabelluda puede presentarse hipertrichosis alrededor de la lesión<sup>2,4</sup>. En nuestros pacientes la forma circular fue la más frecuente, otras formas encontradas fueron: en "H", "lineal", "corazón", "U", "alas de mariposa"; solo en un paciente la lesión de ACC estuvo rodeada por un collarete de pelo.

Las lesiones de ACC en forma de "H" son lesiones de gran tamaño en tronco (anterior o posterior) con predilección por la región dorso-lumbar, que tienden a prolongarse a la parte proximal de las extremidades (algunos autores se refieren a estas lesiones como áreas "estelares"<sup>2</sup>). Las lesiones en "U", recuerdan la mitad superior de las lesiones en "H". La importancia de estas lesiones es que en los pacientes que las portan la presencia de otras alteraciones es mayor, con diferente grado de severidad. Cuatro de nuestros pacientes tuvieron ACC en forma de "H", 3 de ellos (75%) se asociaron con otras alteraciones; el primero de nuestros pacientes ya fue comentado (paciente expuesto a captopril todo el periodo de gestación); el segundo se asoció con



alteraciones músculo-esqueléticas (escoliosis lumbar y pie equino varo), neurológicas (parálisis espástica, atrofia cortical y retraso psico-motor), y contracturas secundarias a cicatrices retráctiles (*previamente publicado*<sup>69</sup>); el tercero nació con bajo peso y alteraciones músculo-esqueléticas (genu rectuatum) y el cuarto paciente no tuvo alteraciones asociadas.

La ACC en forma de "U" se presentó en 2 de nuestros pacientes: el primero en tórax anterior, además de 1 lesión en cabeza y otra en pierna derecha, con alteraciones cardiovasculares y neurológicas (*paciente expuesto a hormonales, caso 2*). El otro paciente en abdomen (21 cm. de diámetro), sin alteraciones asociadas.

En 1977 *Mannino y cols*<sup>70</sup> describió 2 casos y revisó 15 casos de la literatura con ACC extensa y simétrica en tronco y extremidades, con formas lineales y estelares, asociados a feto papiráceo. Posteriormente se han documentado casos clínicos similares relacionados con alteraciones en la placenta como: infartos placentarios y placentas grandes y pálidas<sup>2,36</sup>, y otros en lo que no se mencionan las condiciones de la placenta al nacimiento y/o la presencia de feto papiráceo<sup>32,69,71,72</sup>. *Folwer, Ruiz-Maldonado y Hanari* en 1973, 1974 y 1976 respectivamente, habían publicado alteraciones asociadas como: parálisis espástica y retardo mental<sup>69</sup> hidranécefalia<sup>71</sup> y distrofia ungueal<sup>72</sup> en estas formas de ACC. En ninguno de nuestros 6 casos de ACC en forma de "H" o "U", se documentó la asociación con feto papiráceo al nacimiento. No obstante un paciente con ACC en región occipital de apariencia pseudomembranosa, presentó alteraciones músculo-esqueléticas (cráneo bífido occipital) y neurológicas (hidranécefalia), con los siguientes hallazgos en la placenta: trombosis intervellosas, hipovascularización de las vellosidades corneales y agenesia de una arteria del cordón umbilical; sin evidencia de gemelo papiráceo.

El 79% (63/80) de los pacientes con ACC en nuestra casuística tuvieron alteraciones asociadas en otros órganos y sistemas, lo cual representa una cifra alarmantemente alta considerando el concepto general de ACC "se presenta con mayor frecuencia en piel cabelluda, generalmente como una lesión solitaria sin otras alteraciones"<sup>2,73</sup>. *Ingalls*<sup>68</sup> en 1933 fue uno de los primeros en relacionar la ACC con otros defectos congénitos (8%), *Ruiz-Maldonado y cols*<sup>32</sup> en 1978 informó dicha asociación en 8/15 casos de ACC (53%).

El 52% (42/80) de nuestros pacientes con ACC presentaron otras alteraciones en piel y anexos (*Tabla 4*), destacando la epidermólisis ampollosa en 16/80 pacientes (20%) o 16/42 pacientes (38%); no encontramos series de casos de ACC lo suficientemente grandes para comparar este dato; *Tincopa y cols*<sup>34</sup>, en su serie de 25 casos de ACC, refiere 3 con epidermólisis ampollosa (12%), en contraste *Martinez-Regueira y cols*<sup>74</sup> en su serie de 4 casos, 3 tenían epidermólisis ampollosa (75%).

La ACC se ha asociado con diferentes formas de epidermólisis ampollosa: simple, de unión y distrófica; sin embargo muchos de los casos publicados no especifican el tipo<sup>8</sup>. En el 88% de nuestros casos la epidermólisis ampollosa se tipificó como distrófica (14 pacientes), 6% como simple (1 caso), y un caso no se logró especificar.

El 38% (30/80) de nuestros paciente con ACC presentaron alteraciones músculo-esqueléticas (*Tabla 5*); una de las dos alteraciones más frecuentes fue la hendidura cráneo facial (9% de todos los pacientes con ACC). La ausencia de hueso por debajo de las lesiones de ACC se presenta hasta en un 20% de las lesiones en piel cabelluda dejando al descubierto las meninges y/o senos vasculares<sup>73</sup>. Uno de nuestros pacientes presentó hendidura craneal por debajo de la lesión de ACC en área fronto-parietal, con salida de líquido cefalorraquídeo a través de la lesión de ACC; y otro paciente con la ACC en vertex además de alteraciones cutáneas (malformación vascular en párpado y anoniquia), neurológicas (disgenesia cerebral y leucomalacia), oculares (ectropión bilateral), cardiovascular (pentalogía de Fallot y conducto arterioso persistente), otras alteraciones como: páncreas aberrante, enfermedad quística renal y múltiples dismorfias (microcefalia, braquicefalia, reborde supraorbitario prominente, puente nasal amplio y prominente, nariz bulbosa, labios delgados, antihélix prominente, hélix hipoplásico, pliegue palmar transversal y pliegue plantar transversal profundo), falleció por complicaciones cardíacas y neumonía severa.

La luxación congénita de cadera fue la otra alteración músculo-esquelética más frecuente en nuestros pacientes, con igual porcentaje (9%) que la hendidura cráneo facial. La incidencia de luxación congénita de cadera en nuestra población es de 2 a 6 por mil nacidos vivos<sup>75</sup>, esto es de 0.6%.

Después de la piel, el sistema músculo-esquelético fue el más afectado con 33 lesiones diferentes y 65 en total en los 30/80 pacientes con estas alteraciones asociadas; 19/30 tuvieron entre 2 y 7 alteraciones por paciente (*Tabla 5a*).

El 33% (26/80) de nuestros pacientes presentó alteraciones neurológicas asociadas. Encontramos 28 lesiones diferentes con un total de 58; 16/26 pacientes tuvieron entre 2 y 6 lesiones por paciente (*Tabla 6 y 6a*). Las alteraciones neurológicas asociadas a ACC han sido bien documentadas en la literatura<sup>2</sup>, al igual que en nuestra casuística el grado de severidad varía ampliamente y a menudo forman parte de otras malformaciones congénitas en un paciente dado. Las alteraciones neurológicas que encontramos con mayor frecuencia fueron: retraso psicomotor en 14/80 pacientes (18%), seguido de crisis convulsivas en 10/80 pacientes (13%), hidrocefalia en 4/80 pacientes (5%); alteraciones que se han asociado a ACC desde hace 2 siglos<sup>16,68,69</sup>.

El 15% (12/80) de nuestros pacientes presentó alteraciones oculares (*ver resultados*). Las alteraciones oftalmológicas encontradas en nuestros pacientes, algunas publicadas por nuestro servicio<sup>32</sup>, y otras por otros autores<sup>2</sup>, tienen en común la asociación con nevos epidérmicos y nevos organoides. Nuestros 3 pacientes con las alteraciones oftalmológicas más severas y numerosas se relacionaron 1 con síndrome de nevos epidérmicos, 1 con síndrome de nevos organoides y 1 con exposición al virus varicela-zoster ya descrito (*caso 2 de "virus"*).

Las alteraciones cardiovasculares se presentaron en el 8% (6/80) de los pacientes (*ver resultados*); la más frecuente fue el conducto arterioso persistente (4 pacientes), seguido de comunicación interventricular, comunicación interauricular y cardiomegalia, entre otros. Dos pacientes (*discutidos anteriormente, caso 1 "hormonales" y segundo caso de alteraciones músculo-esqueléticas*) fallecieron por causas cardíacas. Ambos casos presentaron ACC extensa y/o severa además de otras malformaciones asociadas.

Las dismorfias asociadas a ACC descritas en la literatura<sup>2,4,34</sup> han sido múltiples; en nuestros pacientes, se identificaron 41 dismorfias distribuidas en 17/80 pacientes (21%). Las más frecuentes fueron puente nasal aplanado y ancho, paladar ojival y narinas evertidas (*Tabla 7 y 7a*). De estos pacientes llaman la atención 5 que describimos a continuación: Un solo paciente presentó 16 dismorfias (microcefalia, fontanela anterior amplia, puente nasal plano y ancho, epicanto bilateral, hipertelorismo, fisuras palpebrales hacia abajo, narinas evertidas, microstomía, labios delgados, paladar ojival, retrognatia, pabellones auriculares pequeños con rotación posterior, antihélix prominente, cuello corto, tórax ancho y corto y teletelia); además de ACC en piel cabelluda sobre la línea media y alteraciones cutáneas (hipertricosis en región lumbar), músculo-esqueléticas (defecto de osificación craneana [subyacente a la de ACC], condrodysplasia punctata, luxación congénita de la cadera, hemivértebra [T10], clinodactilia, desviación de los dedos de las manos e implantación proximal de los dedos de los pies), oculares (ptosis bipalpebral), cardiovasculares (conducto arterioso persistente) y retraso del crecimiento y desarrollo.

El segundo paciente en el que se identificaron 15 dismorfias, fue el paciente expuesto a antineoplásicos las primeras 8 semanas de gestación (*discutido en antineoplásicos*).

El tercer paciente con 10 dismorfias (*discutido en músculo-esqueléticas, segundo caso*) el cual falleció debido a malformaciones cardíacas (pentalogía de Fallot).

El cuarto paciente con 7 dismorfias (puente nasal aplanado y amplio, narinas evertidas, hélix hipoplásico, labio inferior con surco profundo, retrognatia, tórax ancho y corto con hundimiento de los últimos rebordes costales y pliegue plantar transversal profundo), presentó ACC de 1.5 cm. de diámetro en área parietal, asociado a alteraciones cutáneas (piel redundante en dorso de manos y pies), músculo-esqueléticas (escoliosis lumbar, camptodactilia y laxitud articular) y neurológicas (hidrocefalia y estenosis del conducto de Silvio).

El quinto paciente con 6 dismorfias (frente amplia, epicanto bilateral, telecanto, paladar ojival, hélix doblado y cuello corto), presentó 3 lesiones de ACC: dos en abdomen (bilateral, 1 cm. de diámetro cada una), una en tórax (infraescapular, 3 x 4 cm.) además de alteraciones músculo-esqueléticas (clinodactilia y hernia umbilical), neurológicas (higroma, quiste meníngeo, malformación cerebral severa y crisis convulsivas) y oculares (blefarofimosis).

A pesar de las múltiples dismorfias y anomalías sistémicas en estos 5 pacientes, no se lograron clasificar dentro de algún síndrome, 2 de estos casos estuvieron expuestos a agentes teratogénicos, sin embargo 3 de ellos no. La asociación entre el número de dismorfias y el grado de compromiso sistémico en estos pacientes no parece casualidad.

Otras alteraciones encontradas en nuestros pacientes (15/80) se detallan en la *Tabla 8*. Las más frecuentes fueron retraso del crecimiento / desarrollo y criptorquidia (4 pacientes para cada una).

El 32% (26/80) de los pacientes de ACC se asociaron a algún síndrome: síndrome de Bart en 16 pacientes (61%), síndrome de bandas amnióticas en 4 pacientes (15%), síndrome de nevos sebáceos en 2 pacientes (8%), síndrome de nevos epidérmicos en 2 pacientes (8%), incontinencia pigmentaria en 1 paciente (4%) y síndrome oro-facio-digital en 1 paciente (4%).

La ACC ha sido ampliamente relacionada con epidermólisis ampollosa, síndromes integrados por malformaciones congénitas y diferentes displasias ectodérmicas. En la clasificación de ACC propuesta por *Frieden*<sup>2</sup>, estos síndromes se integran en 4 diferentes grupos de su clasificación. Grupo 2 (síndrome de Adams-Oliver), Grupo 3 (síndrome de nevos epidérmicos, síndrome de nevos sebáceos y relacionados), Grupo 6 (síndrome de Bart), Grupo 9 (trisomía 13, trisomía 14, síndrome -4p, síndrome trico-odonto-onico-dérmico, síndrome EEC, síndrome de Johanson-Blizzard, síndrome de Goltz, síndrome de disgenesia gonadal 46XY, síndrome de cefalopolisindactilia, síndrome "lumpy scalp", síndrome de bandas amnióticas, entre otros.)

El Síndrome de Bart consiste en la asociación de epidermólisis ampollosa, ausencia congénita y localizada de piel y anomalías ungueales, descrita por *Bart y cols*<sup>76</sup>. En todos nuestros pacientes con ACC y epidermólisis ampollosa (16) las lesiones de ACC (100%) afectaron únicamente los miembros inferiores (con predominio de la cara dorsal), algunos con disposición lineal siguiendo las líneas de Blaschko (ya publicados<sup>77</sup>); 10 pacientes con distribución bilateral y simétrica, 4 pacientes bilateral y asimétrica, 1 paciente unilateral, y en un paciente no se especificó.

Los 13 casos descritos por *Bart* presentaron un patrón de herencia autosómico dominante<sup>76</sup>, posteriormente se han publicado casos con herencia autosómica recesiva<sup>78</sup> y aunque existen casos en la literatura en donde las lesiones de ACC siguen las líneas de Blaschko, no se ha documentado evidencia de mosaicismos<sup>77</sup>. Todo parece indicar que el modo de herencia es determinado por el tipo de epidermólisis ampollosa que presente el paciente (dominante o recesiva<sup>74</sup>). Uno de nuestros casos (*caso 2 de pacientes con antecedente familiar de ACC*) presentó al igual que su hermana epidermólisis ampollosa distrófica, con padres sanos, no consanguíneos, lo que orienta a un patrón de herencia mendeliano autosómico recesivo. Otro de nuestros pacientes tenía antecedentes de consanguinidad, sus padres eran primos en primer grado (*caso 1 de pacientes con antecedente familiar de consanguinidad*).

Las alteraciones asociadas en otros órganos y sistemas en pacientes con ACC y epidermólisis ampollosa han sido múltiples; en nuestros pacientes encontramos alteraciones músculo-esqueléticas (defectos de osificación cráneo-vertebral, luxación congénita de cadera, edad ósea disrítica, y pie equino varo), neurológicas (retraso psicomotor, ventriculomegalia, atrofia cortical y displasia cortical) y otras como criptorquidia, reflujo gastro-esofágico y nefrocalcinosis.

El síndrome de bandas amnióticas, también llamado complejo de bandas amnióticas o síndrome de bridas amnióticas, incluye un amplio espectro de anomalías del desarrollo secundarias a malformaciones, interrupciones y deformaciones. Las manifestaciones clínicas características son: anillos de constricción, amputaciones congénitas y sindactilia. Otras alteraciones asociadas son: otros defectos de extremidades, malformaciones cráneo-faciales, falta de cierre de tubo neural y de pared abdominal, aplasia cutis congénita y malformaciones de órganos internos<sup>79</sup>. Nuestros 4 pacientes con síndrome de bandas amnióticas presentaron lesiones de ACC en piel cabelluda; uno estuvo expuesto a misoprostol oral y vaginal durante la gestación (*previamente discutido*), y otro paciente presentó focomelia.

La asociación entre ACC y nevos epidérmicos y organoides ha sido documentada en numerosas ocasiones<sup>2</sup>, siendo nuestro servicio uno de los pioneros<sup>32</sup>; los nevos pueden ser únicos o múltiples y en todos los casos el nevo se ha referido adyacente o próximo al área de ACC. Los nevos epidérmicos y organoides usualmente son resultado de eventos esporádicos, esto es, sin patrones de herencia<sup>80</sup>. Dos de nuestros pacientes con síndrome de nevos sebáceos: el primero con una lesión de ACC en área parietal (0.5 x 0.8 cm.) y nevo sebáceo en piel cabelluda con alteraciones neurológicas (paquigiria, quistes temporales, atrofia cortical y crisis convulsivas), oculares (estrabismo, coristoma y quiste dermoide conjuntival) y reflujo vésico-ureteral. El otro paciente con una lesión de ACC en área fronto-parietal, se discutió previamente (*caso 3 de pacientes con antecedente de consanguinidad*).

Los pacientes con ACC y síndrome de nevos epidérmicos fueron también 2: el primer paciente fue de término con bajo peso para la edad gestacional y presentó una lesión de ACC en región parieto-témporo-occipital (4 x 3 cm.) además de alteraciones cutáneas (nevo epidérmico verrucoso y hemangioma), neurológicas (alteración cortical inespecífica y retraso psico-motor) y oculares (coristoma y coloboma). El segundo paciente presentó múltiples lesiones de ACC en área parieto-temporal, de forma circular, además del nevo epidérmico verrucoso. Otras alteraciones asociadas fueron un quiste epidermoide, alteraciones neurológicas (crisis convulsivas y retraso psico-motor) y oculares (coloboma y estrabismo).

Las formas de displasia ectodérmica que se han vinculado con ACC han sido múltiples<sup>2</sup>, destacando el síndrome trico-odonto-onico-dérmico y el síndrome EEC. Nuestro paciente con ACC y síndrome oro-facio-digital (una forma de displasia ectodérmica), fue un paciente producto de padre y madre añosos (40 y 35 respectivamente), la lesión

de ACC se localizó en piel cabelluda, y se asoció además con alopecia difusa y crisis convulsivas.

En nuestros casos tuvimos una paciente con incontinencia pigmentaria y ACC (Caso 1 de pacientes con antecedentes familiares de ACC). La incontinencia pigmentaria también forma parte del grupo de las displasias ectodérmicas, y hasta donde sabemos este es el primer caso publicado de ACC e incontinencia pigmentaria.

Se sometieron a diferentes estudios de laboratorio y gabinete a 56% de los pacientes buscando lesiones óseas subyacentes a la ACC así como otras alteraciones relacionadas. Los estudios más utilizados fueron rayos X en 31 pacientes, ultrasonografía en 17 pacientes, tomografía axial computarizada en 15 pacientes y electroencefalograma en 11 pacientes, entre otros.

El diagnóstico de ACC sigue siendo clínico, *Demmel*<sup>4</sup> encontró que solo el 14.5% de los casos que revisó fueron estudiados histopatológicamente. En nuestra casuística se les practicó estudio histopatológico a 17/80 (21%) pacientes de las lesiones de ACC; en 14/17 las alteraciones fueron las descritas en la literatura por otros autores y nuestro servicio <sup>4,32,73,81</sup>; 3 se informaron como no concluyentes.

La complejidad del manejo de los pacientes con ACC está en relación a las alteraciones asociadas. El tratamiento de las lesiones de ACC es variable, incluso innecesario si el paciente nace con la lesión ya cicatrizada. La mayoría de los casos solo requiere medidas terapéuticas locales para promover la cicatrización y evitar infecciones; la lesión cicatriza espontáneamente en alrededor de dos meses, resultando en una cicatriz atrófica<sup>69</sup>. En etapas posteriores de la vida se pueden realizar procedimientos cosméticos para mejorar el aspecto de la cicatriz<sup>9</sup>. En las lesiones de mayor extensión y/o profundidad es necesario evaluar la magnitud de la lesión; la exposición de estructuras vitales requiere protección por lo que se debe valorar el cierre quirúrgico<sup>82</sup> mediante plastias, colgajos, injertos, etc. para prevenir complicaciones. El 42% (34/80) de nuestros pacientes recibieron tratamiento para las lesiones de ACC, de los cuales el 62% (21/34) fue médico y el 38% (13/34) quirúrgico. Los tratamientos médicos más frecuentes fueron: antibióticos tópicos en 18 pacientes (mupirocina, ácido fúcido, nitrato de plata), seguidos de antisépticos tópicos (fomentos con sulfato de cobre, entre otros), cicatrizantes, membranas coloides, etc. Los tratamientos quirúrgicos más frecuentes fueron: plastias cutáneas (6 pacientes), seguidos de escisión simple, injertos, expansores cutáneos, etc. (Tabla 9).

La morbi-mortalidad de los pacientes con ACC se encuentra en relación al tamaño y profundidad de la ACC, así como de las alteraciones asociadas en otros órganos y sistemas. La complicación más frecuente en las lesiones pequeñas de ACC es la infección. Las lesiones más grandes y profundas de ACC (ausencia del hueso subyacente) pueden complicarse con hemorragia y/o trombosis del seno sagital<sup>12,13</sup> y meningitis<sup>68</sup>. La mortalidad en estos casos es cercana al 20%<sup>68</sup>.

En nuestra serie de casos tuvimos complicaciones en el 10% (8/80) de los pacientes, de los cuales 3 murieron: uno por choque cardiogénico, otro por muerte cerebral y el tercero por pentalogía de Fallot (*los tres casos discutidos previamente*). La mortalidad en nuestra casuística fue del 4% y estuvo en relación a las alteraciones asociadas en otros órganos y sistemas. Los cinco pacientes restantes presentaron las siguientes complicaciones: impetiginización, necrosis digital, dehiscencia de herida quirúrgica, salida de líquido cefalorraquídeo por la lesión de aplasia cutis e infección cutánea en área de colocación de expansor cutáneo.

La evolución de las lesiones de ACC en nuestros pacientes fue satisfactoria, la cicatrización fue completa, dejando cicatrices atróficas. Las lesiones en forma de "H" dejaron cicatrices retráctiles, más acentuadas en miembros inferiores, limitando la función; estos pacientes además de rehabilitación requirieron cirugía correctiva. Las lesiones reepitelizaron en 2 a 7 meses, dependiendo de la extensión, profundidad, etc. Se documentó el seguimiento en 60 pacientes, 4 pacientes fueron vistos solo una ocasión, el resto dos o más veces. El tiempo de seguimiento de nuestros pacientes fue de 2.5 años en promedio con un máximo de 13 años.

Los pacientes con ACC asociados a alteraciones en otros órganos y sistemas requieren manejo integral y multidisciplinario, en el caso de nuestros pacientes, todos fueron evaluados por el servicio de dermatología, participando en conjunto con 24 diferentes servicios de especialidad del instituto.

Clasificar lo que nos rodea es inherente al ser humano, las clasificaciones en medicina general y en dermatología en particular tienen objetivos y fines variables; en el caso de la ACC se han propuesto fundamentalmente dos clasificaciones una por *Sybert*<sup>8</sup> en 1985 sugiriendo 4 grupos y otra un año después por *Frieden*<sup>2</sup> sugiriendo 9 grupos la cual ha prevalecido hasta ahora. Después de revisar nuestros casos, hasta donde sabemos la casuística más grande (80 que cumplieron con los requisitos mínimos para ser analizados), no estamos seguros de la utilidad de una clasificación para ACC ya que el espectro de alteraciones asociadas tan diverso hace que un solo caso pueda calificar para más de un grupo, perdiéndose así la finalidad de una clasificación. Probablemente lo más importante es tener en mente que un paciente con ACC debe ser diagnosticado temprana y correctamente y que es indispensable la detección de alteraciones asociadas para implementar un manejo integral que le proporcione las medidas terapéuticas adecuadas, consejo genético oportuno, etc., mejorando así la calidad de vida tanto de los pacientes como la de sus familiares.

## CONCLUSIONES

El número de casos de ACC en INP durante los últimos 36 años que cumplieron los criterios de análisis fueron 80, afectando más frecuentemente al sexo femenino (relación 1.7/1). Hasta donde conocemos ninguno de nuestros pacientes fue expuesto in útero al metimazol o derivados, sin embargo encontramos relación entre otros medicamentos (agentes hormonales, misoprostol, captopril, antineoplásicos, etc.) y virus (varicela-zoster, rubéola y sarampión) con ACC.

La edad de la madre y del padre pueden estar implicadas en la severidad de la ACC y en la forma de herencia diferentes patrones.

Las características clínico-morfológicas de ACC fueron desde lesiones circulares de pocos milímetros diámetro, hasta lesiones en tronco y extremidades que afectaban una superficie corporal considerable. Todos los segmentos corporales fueron afectados. El aspecto predominante es de una cicatriz atrófica, con mayor frecuencia única, en región parietal de piel cabelluda.

El 79% de los pacientes con ACC presentó alteraciones en otros órganos y sistemas. Las alteraciones en piel y anexos fueron las más frecuentes (55%), seguidas por alteraciones músculo-esqueléticas (38%), neurológicas (33%), oculares (15%) y cardiovasculares (8%). Alteraciones misceláneas se presentaron en el 19% de los casos. Las dismorfias asociadas fueron múltiples en el 21% de nuestros pacientes. Se integraron como síndromes: síndrome de Bart, síndrome de bandas amnióticas, síndrome de nevos sebáceos, síndrome de nevos epidérmicos, incontinencia pigmentaria y síndrome oro-facio-digital, en 32% de los casos.

La mortalidad fue del 4% y se relacionó con la severidad de las alteraciones en otros órganos y sistemas.

En los pacientes con ACC es importante establecer el diagnóstico correcto y temprano, siendo prioritario detectar alteraciones asociadas para implementar un manejo integral que proporcione las medidas terapéuticas adecuadas y el consejo genético oportuno, mejorando la calidad de vida tanto de los pacientes como la de sus familiares.

Esta serie de casos es la casuística más grande de ACC, aportará a la literatura mundial nuestra experiencia incluyendo hallazgos no descritos previamente.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- <sup>1</sup> Cordon M : Extrait d'une lettre au sujet de trios infants de la même mère nés avec partie des extrémités dénuée de peau. *J Med Chir Pharmacie* 1967 ;26 :556-7
- <sup>2</sup> Frieden IJ: Aplasia cutis congenita: A clinical review and proposal for classification. *J Am Acad Dermatol* 1986;14:646-660
- <sup>3</sup> Van Dijke CP, Heydendael RJ, De Kleine MJ: Methimazole, carbimazole and congenital skin defects. *Ann Intern Med* 1987;106:60-61
- <sup>4</sup> Demmel U: Clinical aspects of congenital skin defects. I. Congenital skin defects on the head of the newborn; II. Congenital skin defects on the trunk and extremities of the newborn; III. Causal and formal genesis of congenital skin defects of the newborn. *Eur J Pediatr* 1975;121:21-50
- <sup>5</sup> Kalb RE, Grossman ME: The association of aplasia cutis congenita with therapy of maternal thyroid disease. *Pediatr Dermatol* 1986;3(4):327-330
- <sup>6</sup> Geelen JAG, Langman J: Ultrastructural observation on closure of the neural tube in the mouse. *Anat Embryol* 1979;156:73-88
- <sup>7</sup> Karg E, Bereg E, Gaspar L, Katona M, Turi S: Aplasia cutis congenita alter methimazole exposure in utero. *Pediatr Dermatol* 2004;21(4):291-4
- <sup>8</sup> Sybert VP: Aplasia cutis congenita: a report of 12 new families and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 1985;3:1-14
- <sup>9</sup> Deeken JH, Caplan RM: Aplasia cutis congenita. *Arch Dermatol* 1970;102:386-389
- <sup>10</sup> Blunt K, Quan V, Carr D et al : Aplasia cutis congenita : a clinical review and associated defects. *Neonatal Netw* 1992;11:17-27
- <sup>11</sup> McMurray BR, Martin LW, St John Digman P et al: Hereditary aplasia cutis congenital and associated defects. *Clin Pediatr* 1977; 16:610-614
- <sup>12</sup> Schneider BM, Berg RA, Kaplan AM: Aplasia cutis congenita complicated by sagittal sinus thrombosis. *Pediatrics* 1980;66:948-950
- <sup>13</sup> Resnick SS, Koblenzer PJ, Pitts FW: Congenital Absence of the scalp with associated vascular anomaly. *Clin Pediatr* 1965;4:322-324
- <sup>14</sup> Diav-Citrin O, Ornoy A: Teratogen update: antithyroid drugs-methimazole, carbimazole, and propylthiouracil. *Teratology*. 2002 Jan;65(1):38-44.
- <sup>15</sup> Milham S, Elledge W: Maternal methimazole and congenital defects in children. *Teratology* 1972;5:125-126
- <sup>16</sup> Cutlip BD, Cryan DM, Vineyard WR: Congenital scalp defects in mother and child. *Am J Dis Child* 1967;113:597-599
- <sup>17</sup> Zimmerman D: Fetal and neonatal hyperthyroidism. *Thyroid* 1999;9:727-733
- <sup>18</sup> Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin* 1998;27:127-149
- <sup>19</sup> Wing DA, Millar LK, Koonings PP, Montoso MN, Mestman JH: A comparison of propylthiouracil versus methimazole in the treatment of hyperthyroidism in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:90-95
- <sup>20</sup> Mancini AJ: Skin. *Pediatrics* 2004;113:1114-1119
- <sup>21</sup> Cooper DS: Antithyroid drugs. *N. Engl J Med* 1984;311:1353-1352
- <sup>22</sup> Multaba Q, Burrow GN: Treatment of hyperthyroidism in pregnancy with propylthiouracil and methimazole. *Obstet Gynecol* 1975;46:282-6
- <sup>23</sup> Bachrach LK, Burrow GN. Aplasia cutis congenita and methimazole. *Can Med Assoc J* 1984;130:1264
- <sup>24</sup> Milham S: Scalp defects in infants of mothers treated for hyperthyroidism with methimazole or carbimazole during pregnancy. *Teratology* 1985;32:321
- <sup>25</sup> Farine D, Maidman J, Rubin S, Chao S: Elevated alpha-fetoprotein in pregnancy complicated by aplasia cutis after exposure to methimazole. *Obstet Gynecol* 1988;71:996-7
- <sup>26</sup> Jansson R, Dahlenberg PA, Lindström B: Comparative bioavailability of carbimazole and methimazole. *Int J Pharmacol Ther Toxicol* 1983;21:505-510
- <sup>27</sup> Mometani N, Ito K, Hamada N, Ban Y, Nishikawa Y, Mimura T: Maternal hyperthyroidism and congenital malformation in offspring. *Clin Endocrinol (Oxford)* 1984;20:695-700
- <sup>28</sup> Izhar R, Ghani T: Aplasia cutis congenita and antithyroid drugs. *J Pak Med Assoc* 2002 Nov;52(11):526-8.

- <sup>29</sup> Mandel SJ, Brent GA, Larsen PR: Review of antithyroid drug use during pregnancy and report of a case of aplasia cutis. *Thyroid* 1994 Spring;4(1):129-33
- <sup>30</sup> Martin-Denavit T, Edery P, Plauchu H, Attia-Sobol J, Raudrant D, Aurand JM, Thomas L: Ectodermal abnormalities associated with methimazole intrauterine exposure. *Am J Med Genet* 2000 Oct 2;94(4):338-40
- <sup>31</sup> Vogt T, Stolz W, Landthaler M: Aplasia cutis congenita after exposure to methimazole: a causal relationship? *Br J Dermatol* 1995 Dec;133(6):994-6
- <sup>32</sup> Trevizo L, Ruiz.Maldonado R, Tamayo L: Aplasia cutis congénita. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1978 (marzo-abril); XXXV: 333-342
- <sup>33</sup> Raghavan KR, Iyengar J, Lokeshwar MR, et al: Familiar aplasia cutis in 5 successive generations. *Indian J Pediatr* 1990; 57:799-802
- <sup>34</sup> Tincopa O, Meléndez G, Valverde J, Zapata Ch, Rojas P: Aplasia cutis congénita acervo clínico de Trujillo, 1982-2002. *Dermatol Peru* 2003; 13 (2): 102-122
- <sup>35</sup> Wilcox, A.J, et al: Incidence of Early Loss of Pregnancy. *N Engl J Med* 1988; 319 (4): 189-194.
- <sup>36</sup> Pers M.: Congenital absence of skin: Pathogenesis relation to ring constriction. *Acta Chir Scand* 1963: 126-396
- <sup>37</sup> Nagore E, Sánchez-Motilla J, Febrer I, Cremades B, Aleu M, Aliaga A: Radius hipoplasia, radial palsy and aplasia cutis due to amniotic band syndrome. *Pediatr dermatol* 1999; 16 (3): 217-219
- <sup>38</sup> Levin D, Nolan K, Esterly N: Congenital absence of skin. *Am Acad Dermatol* 1980, 2: 203-206
- <sup>39</sup> Strawn EY, Scrimenti RJ: Intrauterine herpes simplex infection. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 115: 581-582
- <sup>40</sup> Tomer A, Harel A: Congenital absence of scalp skin and herpes simplex virus. *Isr J Med Sci* 1983; 19: 950-951
- <sup>41</sup> Bailie FB: Aplasia cutis congenital of neck and shoulder requiring a skin graft: a case report. *Br J Plast Surg* 1983; 36:72-74
- <sup>42</sup> Fonseca W., Alencor A.J., Pereira R.M., et Al: Congenital malformations of the scalp and cranium after failed first trimester abortion attempt with misoprostol. *Clin. Dismorphol.* 2, 76-80, 2003
- <sup>43</sup> Hubert A, Bonneau D, Couet D, Berthier M, Oriot D, Larrègue M: Aplasia cutis congenital of the scalp in a infant exposed to valproic acid in utero. *Acta Pediatr* 1994; 83: 789-90
- <sup>44</sup> Valverde Blanco F Moreno JO, Veléz A, Cano A: Aplasia cutis. *Med Cut ILA* 1998; XXVI: 274-278
- <sup>45</sup> Dutertre JP, Jonville AP, Moraine C, Autret E: Aplasia cutis after exposure to carbimazole in utero. *J Gynecol Obstet Biol Report (Paris)* 1991; 20:575-576
- <sup>46</sup> Martínez-Frias ML, Cereijo A, Rodríguez-Pinilla E, Urioste M: Methimazole animal feed and congenital aplasia cutis. *Lancet* 1992; 339: 742-743
- <sup>47</sup> Diez-Delgado Rubio J, Belmonte Martín MJ, Calvo Bonachera MD, Lopez Candel E: Aplasia cutis as a teratogenic effect of methimazole. *An Esp Pediatr* 1999; 51: 290-292
- <sup>48</sup> Ferraris S, Valenzise M, Lerone M, Divizia MT, Rosaia L, Blaid D, Nemelka O, Ferreri GB, Silengo M: Malformations following methimazole exposure in utero: an open issue. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003 dec; 67(12) 98: 9-12
- <sup>49</sup> Tasin L., Belli S., Chiodini E: Aplasia cutis congenita and methimazole. A case report and literature review. *Eur J Pediatr Dermatol* 2005; 15, 117-20
- <sup>50</sup> Brent RL. Addressing environmentally caused human birth defects. *Pediatr Rev* 2001; 22:153-165
- <sup>51</sup> Herbst AL, Hubby MM, Blough RR, Azizi F. A comparison of pregnancy experience in DESexposed and DES-unexposed daughters. *J Reprod Med* 1980;24(2):62.
- <sup>52</sup> Gill WB, Schumacher GF, Bibbo M, Straus II FH, Schoenberg HW. Association of diethylstilbestrol exposure in utero with cryptorchidism, testicular hypoplasia and semen abnormalities. *J Urol* 1979;122(1):36.
- <sup>53</sup> Nora JJ, Nora AH, Blu J, Ingram J, Fountain A, Peterson M, et al. Exogenous progesterone and estrogen implicated in birth defects. *JAMA* 1978;240(9):837.
- <sup>54</sup> Goldstein P, Berrier J, Rosen S, Sacks HS, Chalmers TC. A meta-analysis of randomized control trials of progestational agents in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96(3):265
- <sup>55</sup> Diav-Citrin O, Koren G: Human Teratogens: A critical evaluation. The Motherisk Program, the Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada. [http://www.nvp-volumes.org/p2\\_4.htm](http://www.nvp-volumes.org/p2_4.htm) (9 de 9). Extraído el 02/05/2007
- <sup>56</sup> Shotan A, Widerhorn J, Hurst A, Elkayan U. Risks of angiotensin-converting enzyme inhibition during pregnancy: experimental and clinical evidence, potential mechanisms and recommendations for use. *Am J Med* 1994;96(5):451
- <sup>57</sup> Sedman AB, Kershaw DB, Bunchman TE. Recognition and management of angiotensin converting enzyme inhibitor fetopathy. *Pediatr Nephrol* 1995;9(3):382- 5

- <sup>58</sup> Bawle EV, Conard JV, Weiss L: Adult and two children with fetal methotrexate syndrome. *Teratology* 1998; 57(2):51-55
- <sup>59</sup> Srabstein JC, Morris N, Lavke RPB et al: Is there a congenital varicella syndrome?. *J Pediatr* 1974; 84: 239-243
- <sup>60</sup> Ostrea EM, Mantaring JB, Silvestre MA: Drugs that affect the fetus and newborn infant via the placenta or breast milk. *Pediatr Clin N Am* 2004; 51:539-579
- <sup>61</sup> Itin P, Pletscher M: Familial aplasia cutis congenital of the scalp without other defects in six members of three successive generations. *Dermatologica* 1998; 177: 123-125
- <sup>62</sup> Croce EJ, Purohit RC, Janovski NA: Congenital absence of skin (aplasia cutis congénita). *Arch surg* 1973;106:732-734
- <sup>63</sup> Freire-Maia N, Pinchero M, Ortega CC: Recessive aplasia cutis congénita of the limbs. *J Med Genet* 1980; 17: 123-126
- <sup>64</sup> Smith SZ, Cram DL: A mechanobullous disease of the newborn: Bart's Syndrome. *Arch Dermatol* 1978; 114:81-84
- <sup>65</sup> Fimiani M, Seri M, Rubegni P, et al: Autosomal dominant aplasia cutis congénita: report of a large italian family and no hint for candidate chromosomal región. *Arch Dermatol Res* 1999; 291: 637-642
- <sup>66</sup> Martin, J.A., et al. Births: Final Data for 2004. *National Vital Statistics Reports*; 55 (1), September 29, 2006
- <sup>67</sup> Brown ZA, Jung AL, Stenchever MA: Aplasia cutis and the fetal scalp electrode. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 129: 351-352
- <sup>68</sup> Ingalls NW: Congenital defects of the scalp: studies in pathology of development. *Am J Obstet Gynecol* 1933; 25: 861-873
- <sup>69</sup> Ruiz-Maldonado R, Tamayo L: Aplasia cutis congénita, spastic paralysis and mental retardation. *Am J Dis Child* 1974; 128: 699-701
- <sup>70</sup> Mannino FL, Jones KL, Benirschke K: Congenital skin defects and fetus papyraceus. *J Pediatr* 1977; 91: 559-564
- <sup>71</sup> Folwer GW, Dumars KW: Cutis aplasia and cerebral malformation. *Pediatrics* 1973; 52: 861-864
- <sup>72</sup> Hanari Z, Pasmanik A, Dvoretzky I, et al: Aplasia cutis congénita with dystrophic nail changes. *Dermatologica* 1976; 153: 363-368
- <sup>73</sup> Martin J, Barrie-Ross J: Aplasia cutis congénita. *Can Med Assoc J* 1984 feb; (130): 421-422
- <sup>74</sup> Martínez-Regueira S, Vasquez-Lopez ME, Somoza-Rubio C, Morales-Redondo R, Gonzales-Gay M: Aplasia cutis congénita in a defined population from northwet spain. *Pediatr Dermatol* 2006, 23 (6): 528-32
- <sup>75</sup> López-Sosa FH. Displasia del desarrollo de la cadera, DDC (antes luxación congénita de la cadera). *Rev Mex de Puericultura y Pediatría* 1997;5(21):125-129
- <sup>76</sup> Bart BJ, Gorlin RJ, Anderson VE, Lynch FN. Congenital localized absence of skin and associated abnormalities resembling epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol* 1966; 93: 296-304
- <sup>77</sup> Duran-Mckinster C, Rivera-Franco A, Tamayo L, Orozco-Covarrubias M, Ruiz-Maldonado R: Bart syndrome: the congenital localized absence of skin may follow the lines of blaschko. Report of six cases. *Pediatr Dermatol* 2000; 17 (3) :179-182
- <sup>78</sup> Wojnarowska FT, Eady RAJ, Wells RS: Dystrophic epidermolysis bullosa presenting with congenital localized absence of skin: report of four cases. *Cr J Dermatol* 1983; 108: 477-483
- <sup>79</sup> Hingginboton M, Jones KL: The amniotic band disruption complex: timing of amniotic rupture and variable spectra of consequent defects. *J Pediatr* 1979; 95(4): 544-549
- <sup>80</sup> Solomon LM, Esterly NB: Epidermal and other congenital organoid nevi. *Curr Probl Pediatr* 1975; 6: 3-56
- <sup>81</sup> Sánchez-Pedreño P, Rodríguez A, Camacho F: Aplasia cutis congenital. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13:429-433
- <sup>82</sup> Shivakumar SK, Dwarakanath S, Swaroop G, Venkataramana NK: Aplasia cutis congenital of the scalp: therapeutic modalities. *Neurol India* 2006; 54(3): 312-313

# **ANEXOS**

Anexo 1

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

"Aplasia cutis congénita y tiamazol. Revisión de la literatura y reporte de casos"

- ( ) Número de paciente \_\_\_\_\_  
( ) Número de expediente ( ) Rollo Fecha de revisión \_\_\_\_\_  
Nombre \_\_\_\_\_  
Nombre de la madre \_\_\_\_\_  
Domicilio \_\_\_\_\_  
Teléfono \_\_\_\_\_
- ( ) Edad del paciente [en meses, momento de consulta], Fecha de nacimiento \_\_\_\_\_  
( ) Edad del padre [años, momento de consulta] \_\_\_\_\_  
( ) Edad de la madre [años, durante el embarazo] \_\_\_\_\_  
( ) Número de embarazo \_\_\_\_\_  
( ) Antecedente de abortos [0=NO / 1=SI / 2=NC] \_\_\_\_\_  
( ) Enfermedad tiroidea en la madre [0=NO / 1=SI / 2=NC] \_\_\_\_\_  
Especificar \_\_\_\_\_  
( ) Diagnóstico de la enfermedad tiroidea [0=antes del embarazo/1=durante el embarazo] \_\_\_\_\_  
( ) Medicación para la enfermedad tiroidea [0=NO / 1=SI / 2=NC] \_\_\_\_\_  
Especificar \_\_\_\_\_  
Semana{s} de embarazo \_\_\_\_\_  
Duración \_\_\_\_\_
- ( ) Otros medicamentos durante el embarazo [0=NO / 1=SI / 2=NC] \_\_\_\_\_  
Especificar cual o cuales \_\_\_\_\_  
Semana{s} de embarazo \_\_\_\_\_  
Duración \_\_\_\_\_
- ( ) Antecedentes familiares de ACC  
0= NO  
1= SI  
2= 1 + Madre  
3= 1 + Padre  
4= 1 + Hermano(a), especificar \_\_\_\_\_  
5= 1 + Abuelo(a), especificar \_\_\_\_\_  
6= No consignado
- ( ) Antecedentes de consanguinidad [0=NO / 1=SI / 2=NC] \_\_\_\_\_  
Especificar \_\_\_\_\_
- ( ) Género [0=Masculino / 1=Femenino] \_\_\_\_\_  
( ) Peso al nacimiento [gramos] \_\_\_\_\_  
( ) Edad gestacional [semanas] \_\_\_\_\_  
Observaciones  
 Prematuro  
 Término  
 Postérmino
- ( ) Edad al diagnóstico (D=días, M=meses, A= años) \_\_\_\_\_  
( ) Diagnóstico previo [0=ACC / 1=Otro] \_\_\_\_\_  
Especificar \_\_\_\_\_
- ( ) Localización  
0= Cabeza  
1= Tronco  
2= Extremidades superiores

- 3= Extremidades inferiores
- 4= 0+1
- 5= 0+2
- 6= 0+3
- 7= Otra

Especificar \_\_\_\_\_

( ) **Número de lesiones**

- 0= 1
- 1= 2
- 2= 3
- 3= más de 3

Especificar \_\_\_\_\_

( ) **Tamaño (diámetro mayor)**

- 0= 1-3 cm
- 1= 3-10 cm
- 2= > 10 cm

Especificar \_\_\_\_\_

( ) **Aspecto**

- 0= Cicatriz atrófica
- 1= Exulceración
- 2= Ulceración superficial
- 3= Ulceración profunda
- 4= Ausencia de tejidos subyacentes
- 5= Pseudomembranosa
- 6= Ampollosa

Especificar \_\_\_\_\_

( ) **Alteraciones asociadas [0=NO / 1=SI]**

( ) **Piel y anexos [0=NO / 1=SI]**

Especificar \_\_\_\_\_

( ) **Óseas [0=NO / 1=SI]**

Especificar \_\_\_\_\_

( ) **Neurológicas [0=NO / 1=SI]**

Especificar \_\_\_\_\_

( ) **Músculo esqueléticas [0=NO / 1=SI]**

Especificar \_\_\_\_\_

( ) **Oculares [0=NO / 1=SI]**

Especificar \_\_\_\_\_

( ) **Cardiovasculares [0=NO / 1=SI]**

Especificar \_\_\_\_\_

( ) **Otras alteraciones [0=NO / 1=SI]**

Especificar \_\_\_\_\_

( ) **Síndrome asociado [0=NO / 1=SI]**

Especificar \_\_\_\_\_

( ) **Estudios de laboratorio o gabinete [0=NO / 1=SI]**

Especificar \_\_\_\_\_

( ) **Biopsia de piel [0=NO / 1=SI]**

Diagnóstico histopatológico \_\_\_\_\_

( ) **Tratamiento [0=NO / 1=SI]**

Especificar \_\_\_\_\_

( ) **Evolución [0= sin complicaciones / 1= con complicaciones]**

Especificar cuales \_\_\_\_\_

( ) **Tiempo de seguimiento [0= solo 1 consulta / 1= más de 1 consulta]**

Especificar tiempo y otros servicios participantes \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_

## Anexo 2

**Tabla 1. MEDICAMENTOS U OTROS EVENTOS EN LAS MADRES DURANTE EL EMBARAZO**

MEDICAMENTO U OTRO EVENTO	# PACIENTES
Vitaminas	13
Antibióticos	7
Tratamiento para vulvovaginitis	3
Terapia hormonal	3
Antieméticos	3
Antihistamínicos	3
Anti-inflamatorios no esteroideos	3
Tabaquismo	2
Antiespasmódicos	2
Otros *	14

Nota: \* 1 por madre: Transfusión sanguínea, antianóxicos, antihipertensivos, antagonista de prostaglandina E, alcoholismo, vacuna contra rubéola y sarampión, agentes antineoplásicos, antigripales, pirazonas, infección por virus de varicela-zoster, analgésicos no especificados, tratamiento para infección de vías urinarias no especificado, descongestivos, tratamiento para bronquitis no especificado.

**Tabla 2. TRIMESTRE DEL EMBARAZO EN EL QUE OCURRIERON LOS EVENTOS**

<b>TRIMESTRE DEL EMBARAZO</b>	<b># EVENTOS</b>
Primero	30
Primero y segundo	1
Segundo	3
Segundo y tercero	4
Tercero	3
Primero, segundo y tercero	2



**Tabla 3. LOCALIZACIÓN POR ÁREA EN CADA SEGMENTO DE LAS LESIONES DE ACC**

<b>SEGMENTO/ Área</b>	<b># LESIONES</b>
<b>CABEZA</b>	
Parietal	26
No especificado	16
Occipital	13
Vertex	9
Frontal	8
Temporal	7
Línea media	4
Cara	1
	<b>64 *</b>
<b>EXTREMIDADES INFERIORES</b>	
	<b>35 **</b>
<b>TRONCO</b>	
Anterior	14
Posterior	12
	<b>26 ***</b>
<b>EXTREMIDADES SUPERIORES</b>	
	<b>5 ****</b>
<b>TOTAL</b>	<b>130</b>

**Nota:**

\* La suma por área es de 84 lesiones ya que hubo lesiones que involucraron 2 o más áreas del segmento

\*\* Unilateral 6 pacientes, bilateral 16 pacientes (14 simétrico, 2 asimétrico)

\*\*\* En 3 pacientes involucraron tanto tórax anterior como posterior

\*\*\*\* No especificado 1 paciente, unilateral 1 paciente, bilateral y simétrico 2 pacientes

**Tabla 4. ALTERACIONES EN PIEL Y ANEXOS**

<b>ALTERACIÓN</b>	<b># DE ALTERACIONES</b>
Epidermólisis ampollosa	16
Nevo melanocítico congénito	4
Neoformación / malformación capilar	4
Bandas amnióticas	4
Anoniquia	3
Alopecia difusa	3
Nevo sebáceo	2
Nevo epidérmico verrucoso	2
Hiperpigmentación siguiendo las líneas de Blaschko	2
Piel redundante	2
Quiste epidermoide	2
Hipertrichosis	1
Hoyuelos presacros	1
Apéndice auricular	1
Pápulas verrucosas siguiendo las líneas de Blaschko	1
Membranas interdigitales	1
Manchas acrómicas congénitas (Piebaldismo)	1
<b>TOTAL: 17</b>	<b>50</b>

**Tabla 5. ALTERACIONES MUSCULO ESQUELÉTICAS**

<b>ALTERACIÓN</b>	<b># DE ALTERACIONES</b>
Hendidura cráneo facial	7
Luxación congénita de cadera	7
Sindactilia	6
Clinodactilia	4
Escoliosis	3
Espina bífida	3
Edad ósea disrítmica	3
Hernia umbilical	3
Camptodactilia	2
Hiperlaxitud articular	2
Pie equino varo	2
Polidactilia	2
Condrodisplasia punctata	1
Pseudo-sindactilia	1
Pectum excavatum	1
Hipotrofia de extremidad por banda amniótica	1
Hemivértebras	1
Implantación proximal de dedos de los pies	1
Desviación de dedos de las manos	1
Diastasis de los músculos rectos	1
Asimetría facial	1
Ausencia congénita de falanges	1
Focomelia	1
Cráneo bífido	1
Hipoplasia de arcos costales	1
Vértebra hendida	1
Pie talo valo	1
Amputación de orfejos por bandas amnióticas	1
Pies valgos	1
Rotación interna de cadera	1
Genu valgo	1
Hemia diafragmática	1
Genu rectuvatum	1
<b>TOTAL: 33</b>	<b>65</b>

**Tabla 5a. DISTRIBUCIÓN DE LAS ALTERACIONES MÚSCULO ESQUELÉTICAS**

<b>NÚMERO DE ALTERACIONES POR PACIENTE</b>	<b># PACIENTES</b>	<b># ALTERACIONES</b>	<b>%</b>
1	11	11	37
2	9	18	30
3	7	21	23
4	2	8	7
7	1	7	3
<b>TOTAL</b>	<b>30</b>	<b>65</b>	<b>100</b>

**Tabla 6. ALTERACIONES NEUROLÓGICAS**

ALTERACIÓN	# DE ALTERACIONES
Retraso psicomotor	14
Crisis convulsivas	10
Hidrocefalia	4
Atrofia cortical	3
Disgenesia cerebral	2
Ventriculomegalia	2
Alteración cortical inespecífica	2
Astrocitoma	1
Melanosis leptomenígea	1
Parálisis espástica	1
Paquigiria	1
Quistes temporales	1
Fístula de líquido cefalorraquídeo a piel en la lesión de A.C.C	1
Agnesia del cuerpo calloso	1
Quiste subaracnoideo	1
Encefalopatía hipóxica	1
Estenosis del conducto de Silvio	1
Displasia cortical	1
Hipoplasia de lóbulo frontal	1
Hemiparesia	1
Hipertensión intracraneana	1
Holoprosencefalia	1
Leucomalacia	1
Cuadraparesia espástica	1
Higroma	1
Quiste meníngeo	1
Malformación cerebral severa	1
No especificado	1
<b>TOTAL: 28</b>	<b>58</b>

**Tabla 6a. DISTRIBUCIÓN DE LAS ALTERACIONES NEUROLÓGICAS**

<b>NÚMERO DE ALTERACIONES POR PACIENTE</b>	<b># PACIENTES</b>	<b># ALTERACIONES</b>	<b>%</b>
1	10	10	38
2	9	18	34
3	2	6	8
4	2	8	8
5	2	10	8
6	1	6	4
<b>TOTAL</b>	<b>26</b>	<b>58</b>	<b>100</b>

**Tabla 7. DISMORFIAS**

<b>ALTERACIÓN</b>	<b># DE ALTERACIONES</b>
Puente nasal aplanado y amplio	6
Narinas evertidas	5
Paladar ojival	5
Implantación baja de pabellones auriculares	4
Microcefalia	4
Retrognatia	3
Frente amplia	3
Braquicefalia	3
Labio hendido	3
Paladar hendido	3
Plagiocefalia	3
Fontanela amplia	2
Epicanto bilateral	2
Hipertelorismo	2
Fisuras palpebrales hacia abajo	2
Labios delgados	2
Antihélix prominente	2
Tórax ancho y corto	2
Teletelia	2
Pliegue transversal palmar	2
Cuello corto	2
Macroglosia	2
Hélix hipoplásico	2
Pliegue plantar transverso profundo	2
Labios prominentes	1
Macrostomia	1
Pabellón auricular pequeño mas rotación posterior	1
Micrognatia	1
Braquidactilia	1
Ausencia de piezas dentarias	1
Cuello alado	1
Tórax largilíneo, estrecho	1
Microtelia	1
Abdomen prominente	1
Telecanto	1
Labio inferior con surco profundo	1
Hélix doblado	1
Reborde supraorbitario prominente	1
Nariz bulbosa	1
Glándula mamaria supernumeraria	1
Atelia	1
<b>TOTAL: 41</b>	<b>85</b>

**Tabla 7a. DISTRIBUCIÓN DE LAS DISMORFIAS**

<b>NÚMERO DE ALTERACIONES POR PACIENTE</b>	<b># PACIENTES</b>	<b># ALTERACIONES</b>	<b>%</b>
1	4	4	23
2	4	8	23
4	1	4	6
5	3	15	18
6	1	6	6
7	1	7	6
10	1	10	6
15	1	15	6
16	1	16	6
<b>TOTAL</b>	<b>17</b>	<b>85</b>	<b>100</b>



**Tabla 8. OTRAS ALTERACIONES**

<b>ALTERACIÓN</b>	<b># DE ALTERACIONES</b>
Retraso del crecimiento y desarrollo	4
Criptorquidia	4
Nefrocalcinosis	2
Reflujo vésico-ureteral	2
Reflujo gastroesofágico	2
Esplenomegalia	1
Páncreas aberrante	1
Enfermedad de Hirschsprung	1
Estenosis del meato uretral	1
Estreñimiento crónico	1
Quistes renales corticales	1
Dolor en lesión de aplasia cutis	1
Atrofia testicular	1
Hipoplasia pulmonar	1
Hipotiroidismo	1
Retraso en la dentición	1
Ectopia renal	1
Hipoacusia	1
Hipertrofia adenoidea	1
Retraso del lenguaje	1
<b>TOTAL: 20</b>	<b>29</b>

**Tabla 9. PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS**

<b>PROCEDIMIENTO</b>	<b># PROCEDIMIENTOS</b>
Plastias cutáneas	6
Escisión simple	3
Injerto cutáneo	3
Expansor tisular	3
Escisión por tiempos	1
Injerto óseo	1
Corrección de contracturas	1
Craneoplastía	1
<b>TOTAL: 8</b>	<b>19</b>