

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

APLASIA CUTIS CONGÉNITA DE CUERO CABELLUDO.
ESTUDIO CLÍNICO DE 35 PACIENTES Y SU RELACIÓN
CON LOS DEFECTOS DE LA LÍNEA MEDIA

LUIS JAVIER CALDUCH RODRÍGUEZ

UNIVERSITAT DE VALENCIA
Servei de Publicacions
2006

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 13 de Desembre de 2005 davant un tribunal format per:

- D. Julián Sánchez Conejo-Mir
- D. Jerónimo Escudero Ordóñez
- D. Pablo de Unamuno Pérez
- D. Antonio Fernández Izquierdo
- D. Juan José Vilata Corell

Va ser dirigida per:

D^a. Esperanza Jordá Cuevas

D. Carlos Monteagudo Castro

©Copyright: Servei de Publicacions
Luis Javier Calduch Rodríguez

Depòsit legal:

I.S.B.N.:84-370-6502-X

Edita: Universitat de València
Servei de Publicacions
C/ Artes Gráficas, 13 bajo
46010 València
Spain
Telèfon: 963864115



FACULTAD DE MEDICINA

**APLASIA CUTIS CONGENITA
DE CUERO CABELLUDO**

ESTUDIO CLINICO DE 35 PACIENTES Y SU RELACION CON
LOS DEFECTOS DE LA LINEA MEDIA

TESIS DOCTORAL

Presentada por: Luis Javier Calduch Rodríguez

Dirigida por: Dra. Esperanza Jordá Cuevas

Dr. Carlos Monteagudo Castro

Valencia 2005



Hay tres hombres en un tren. Uno de ellos es economista, el otro lógico y el tercero matemático. Acaban de cruzar la frontera para entrar en Escocia (no sé por qué van a Escocia) y ven una vaca marrón en un campo desde la ventanilla del tren (la vaca está paralela al tren).

Y el economista dice:

--Mirad, en Escocia las vacas son marrones.

Y el lógico dice:

--No. En Escocia hay vacas de las cuales una, por lo menos, es marrón.

Y el matemático dice:

-- No. En Escocia hay por lo menos una vaca, un costado de la cual parece ser marrón.

The curious incident of the dog in the night time.

Mark Haddon.

*A mi madre, a mis hermanas Blanca y Alejandra, a mi hermano Vicente y a mis
sobrinos César, Vicente, Alvaro, Blanca, Teresa, Carlota y Salomé.*

A mis amigos.

A mis pacientes.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. D^a. Esperanza Jordá Cuevas, Jefe de Servicio de Dermatología del Hospital Clínico Universitario de Valencia, Co-directora de esta tesis, que me ha enseñado todo en Dermatología, por el regalo de la idea original y el ánimo constante para llevar a cabo esta investigación.

Al Dr. D. Carlos Monteagudo Castro, facultativo especialista del Servicio de Anatomía Patológica, del Hospital Clínico Universitario de Valencia, Co-director de esta tesis, por su ayuda inestimable en la realización de la misma.

Al Dr. D. Juan Bautista Bellido Blasco, epidemiólogo de la Sección de Epidemiología del Centro de Salud Pública de Castellón, por todo el esfuerzo y tiempo que amable y desinteresadamente me ha dedicado.

Al Dr. D. Adolfo Aliaga Boniche (q.e.p.d.), que vio en un humilde proyecto de investigación el germen de toda una tesis.

A la Dra. D^a. Alejandra Calduch Rodríguez, que ha vivido muy de cerca el desarrollo de este trabajo, por su apoyo incondicional.

A todo el personal médico del Servicio de Dermatología del Hospital Clínico Universitario de Valencia desde 1995, que tanto me han enseñado y de las que tanto sigo aprendiendo todos los días: Las Dras. Inma Molina, Encarna Montesinos, Maribel Pinazo, Lola Ramón y Angeles Revert. Y los Dres. Juan Bonillo, Carmen Ruiz y Manola Aloy, de nuestra área, que también colaboraron remitiendo pacientes al hospital.

A la Dra. Carmen Ortega, que fue mi mayor y más inmediato apoyo en los años de residencia.

Y por supuesto a todos los residentes que desde mi llegada a este Servicio se han convertido en excelentes dermatólogos, compañeros de trabajo y amigos: Los Dres. Virgilio Navarro, Esperanza Martínez, Beatriz Llombart, Raquel Sánchez, José M^a Martín, Laura García, Vicent Alonso, Carolina Pereda, Guillermo Villalón y Rosa Godoy.

A la Dra. Regina Ramón por su amable aportación.

Al personal de enfermería, auxiliar y administrativo del Servicio de Dermatología del Hospital Clínico Universitario de Valencia: Ana H., Mila, Ana E., Pepi, Amparo, Mayte, Julia.

A mis enfermeras, auxiliares, y demás personal del quirófano de tardes, y a todos aquellos con los que he trabajado y ya no están.

Muchísimas gracias a todos porque, de alguna manera, todos habéis contribuido a que haya sido posible culminar este proyecto.

INDICE

<u>I. INTRODUCCION</u>	8
1.1. PRESENTACION	8
1.2. INTRODUCCION HISTORICA	10
1.3. CONCEPTO	11
1.4. DIAGNOSTICO	14
1.5. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL	20
1.6. ETIOLOGIA	26
1.7. CLASIFICACION DE LA APLASIA CUTIS CONGENITA	36
1.8. LESIONES CUTANEAS ASOCIADAS CON DEFECTOS LA LINEA MEDIA	56
1.9. TRATAMIENTO	86
<u>II. HIPOTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS</u>	94
2.1. HIPOTESIS DE TRABAJO	94
2.2. OBJETIVOS CONCRETOS	95
<u>III. PACIENTES Y METODOS</u>	96
3.1. PACIENTES	96
3.2. METODOS	97

<u>IV. RESULTADOS</u>	<u>102</u>
4.1. DESCRIPCION DE LOS CASOS DEL ESTUDIO	102
4.2. ANALISIS ESTADISTICO DE LAS CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES	161
4.3. RELACION ENTRE LA APLASIA CUTIS DE CUERO CABELLUDO Y LOS DEFECTOS DE LA LINEA MEDIA	220
4.4. PROTOCOLO DIAGNOSTICO	227
4.5. DERMATOSCOPIA	227
4.6. NUEVA PROPUESTA DE CLASIFICACION PARA LA APLASIA CUTIS DE CUERO CABELLUDO	229
<u>V. DISCUSION</u>	<u>230</u>
<u>VI. CONCLUSIONES</u>	<u>238</u>
6.1. RESPECTO A LAS CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES	238
6.2. RESPECTO A LA RELACION ENTRE APLASIA CUTIS CONGENITA DE CUERO CABELLUDO Y LOS DEFECTOS DE LA LINEA MEDIA	239
6.3. RESPECTO AL DIAGNOSTICO	240
6.4. RESPECTO A LA DERMATOSCOPIA	240
6.5. RESPECTO A LA CLASIFICACION POR TIPOS CLINICOS	240
<u>VII. BIBLIOGRAFIA</u>	<u>241</u>

I. INTRODUCCION

1.1 PRESENTACION

La posibilidad de describir marcadores cutáneos para el diagnóstico de enfermedades sistémicas, o malformaciones, siempre ha suscitado la atención de la comunidad médica. Estas asociaciones casi siempre comienzan como observaciones casuales, que con el tiempo acaban estableciéndose como verdades irrefutables, publicadas en prestigiosas revistas científicas y libros. Sin embargo, en algunas ocasiones, estas hipótesis no han sido analizadas convenientemente con la metodología científica tradicional, y quizá no sean tan verdaderas como pensamos. O, aunque sean reales en algún paciente concreto, no son lo suficientemente significativas como para poder generalizarlas al resto de casos. En otras ocasiones, y tal vez dejándose llevar por intuiciones, se pueden sacar conclusiones no del todo correctas, de forma que llegan a publicarse “vacas marrones” cuando en realidad solamente se ha visto una parte de la “vaca”.

Para evitar éste y otros problemas de interpretación de los resultados de las investigaciones, se recomienda seguir los principios de lo que ahora conocemos como “medicina basada en la evidencia”.

La asociación de marcadores cutáneos con disrafismos ocultos es probablemente uno de los campos peor estudiados en nuestra especialidad, a pesar de la gran cantidad de publicaciones que pueden encontrarse al respecto. Quizá uno de los motivos sea la relativamente baja frecuencia de estos defectos, que dificulta poder llegar a reunir un grupo suficientemente numeroso de pacientes, para obtener resultados significativos. Otro motivo puede ser la gran variedad de defectos cutáneos y neurológicos posibles, lo cual complica aun más el análisis de los pacientes.

Una solución al escaso número de pacientes podría ser el estudio de los casos publicados con anterioridad, pero estos meta-análisis tienen, entre otros, el inconveniente de la falta de unidad en la nomenclatura de los distintos defectos según los autores y épocas, y también el hecho de que suelen publicarse solamente los casos más particulares, espectaculares o llamativos, con lo que habría un sesgo con respecto a los casos más sencillos, que posiblemente también sean los más frecuentes. Otro fenómeno que hemos observado al revisar la literatura es el hecho de que los casos que publican las revistas de neurocirugía, cirugía plástica y pediátrica presentan, en general, mayor clínica neurológica, están más preocupados por la reparación de los defectos, y quizá muestren menos los aspectos cutáneos; mientras que en las revistas dermatológicas se profundiza más en las descripciones de los defectos cutáneos asociados, y suelen presentar pacientes con defectos neurológicos leves o ausentes. Por otra parte, dado que los pacientes que son remitidos a los neurocirujanos tienen defectos mayores, también tienen con mayor frecuencia defectos cutáneos asociados, con porcentajes de afectación asociada cutánea-neurológica mayores que los casos estudiados por los dermatólogos, que suelen ser asintomáticos y con menor probabilidad de afectación neurológica.

Todos estos motivos nos han decidido a centrar nuestras observaciones y análisis en los pacientes que hemos podido estudiar personalmente, de forma que, obteniendo una información más uniforme, esperamos alcanzar unos resultados más fiables, aunque ello suponga que el número total de casos estudiados no sea tan elevado y que exista un sesgo relativo en la selección de los mismos al no contar con los “grandes defectos neurológicos” que, también debe recordarse, son afortunadamente mucho más infrecuentes.

En cualquier caso se trata de la serie original de casos más extensa que se ha presentado hasta la fecha y debería valorarse teniendo siempre en cuenta el contexto en el que se realizó el estudio, y la limitación que supone el escaso número de pacientes encontrados de esta poco frecuente patología.

1.2. INTRODUCCION HISTORICA

Cordon¹ describió el primer caso de lo que puede considerarse una aplasia cutis en 1767, en una localización en extremidades, pero esta entidad se volvió mucho más ampliamente conocida tras la publicación de otro caso localizado en cuero cabelludo, por Campbell² en 1826, que también fue el primero en diferenciar sus aspectos clínicos. Desde entonces se han publicado más de 600 casos.

En 1910 Kehrer³ hizo la primera revisión de 32 casos de defectos de piel en cuero cabelludo, incluyéndose posteriormente defectos en otras áreas. En 1930 Terruhn⁴ revisó la literatura en un periodo de 100 años y encontró 76 casos de localización en cuero cabelludo y 29 en tronco y extremidades. En 1957 Gross y cols.^{5, 6} revisaron 183 casos publicados hasta entonces. En 1960 Walker y cols⁷ añaden otros 28 casos. En 1975 Demmel⁸ publicó una revisión de 324 casos sacados de la literatura previa y aportó 7 casos nuevos, convirtiéndose en una de las revisiones más extensas de casos de aplasia cutis hasta la actualidad.

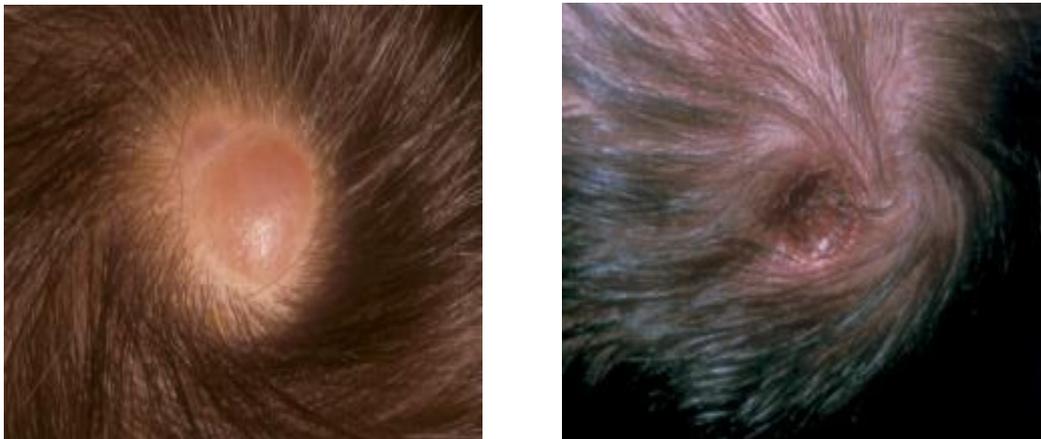
Entre todas las revisiones, destaca la revisión clínica y propuesta para una clasificación realizada por Frieden en 1986⁹. Desde su publicación, la mayoría de casos recogidos en la literatura se basa en esta clasificación.

Hasta 1990 se habían publicado más de 500 casos¹⁰, sobre todo en la literatura pediátrica y ginecológica.

En la literatura española existen pocos casos descritos en comparación especialmente con la literatura en inglés. En una búsqueda en la base de datos del Instituto de la Historia de la Ciencia y Documentación López Piñero, introduciendo el término “Aplasia cutis” tan solo constaban 23 artículos entre 1974 y 2000^{3,11-32}. Hemos encontrado también algunos artículos españoles más, en la literatura internacional, pero en su mayor parte tratan de casos aislados y, aunque sí hay meta-análisis, no existe ninguna revisión de casos originales importante.

1.3. CONCEPTO

La aplasia cutis congénita, también denominada por algunos autores ausencia congénita de piel, es una ausencia congénita de epidermis, dermis, y en ocasiones, hipodermis, que se presenta ya en el momento del nacimiento, en una o varias localizaciones, de las que la más frecuente es el cuero cabelludo⁸, donde puede aparecer como una lesión única, o menos frecuentemente como agrupación de varias. Puede ser más o menos extensa, aunque lo más habitual es que tenga un tamaño pequeño y que se localice exclusivamente en el vértex. Puede adoptar distintas formas (redonda, oval, triangular, estrellada, etc.) y su superficie puede estar ulcerada, con tejido de granulación, de aspecto cicatricial, o ampollosa con una membrana recubriéndola^{9,30,33-37}.



Figuras 1 y 2: Aplasia cutis de cuero cabelludo (pacientes no incluidos en el estudio).

Esta última forma llamada membranosa es especialmente característica y se diferencia de las otras porque está cubierta por una lámina apergaminada fina y brillante, y porque en el periodo perinatal tiene un aspecto de quiste blando translúcido, que con el tiempo se transforma en una cicatriz plana atrófica. Además esta variante, a diferencia de los otros tipos de aplasia cutis, se rodea de un collarite de pelos alterados, más largos y gruesos, con una disposición tangencial al defecto cutáneo³⁸. A estos collarites se les considera marcador de

malformaciones en el cierre del tubo neural. Se han relacionado los collaretes con tejido cerebral heterotópico^{10,39}, encefaloceles¹⁰, meningoceles, meningoceles rudimentarios y malformaciones intracraneales como holoprosencefalia⁴⁰. También se han descrito asociados a quistes dermoides^{41,10} y malformaciones vasculares (nevus flammeus).

Del 20 al 30 % de las aplasias cutis de cuero cabelludo se asocian con defectos de cierre del cráneo subyacente³⁸ Yokota y Matsukado propusieron que todos los defectos congénitos del cuero cabelludo con cráneo bífido subyacente deberían clasificarse como encefaloceles atrésicos y sugirieron que los encefaloceles y la aplasia cutis están patogenicamente relacionados. Ambos se asocian con porencefalia, holoprosencefalia y agenesia de cuerpo caloso entre otros⁴².

La aplasia cutis de la cara, aunque más rara, se ha asociado con numerosas características dismórficas y se ha descrito con muchos términos clínicos. Se trata de una forma bien caracterizada que se ha publicado bajo diferentes nomenclaturas como Síndrome de delección Xp, Síndrome MIDAS (*Microftalmia, aplasia dérmica, y esclerocórnea*), Síndrome MLS (*Microftalmia y defectos cutáneos=skin lineales*), o Síndrome de Gazali-Temple. Se trata de un síndrome letal en los varones y cuya severidad es variable en las mujeres, desde formas muy leves con cicatrices faciales y baja estatura, hasta importantes malformaciones viscerales. En uno de los casos publicados en el que se realizó microscopía electrónica de las lesiones cutáneas se detectaron unos peculiares cuerpos citoplásmicos en el interior de los queratinocitos. Medían 80-100 nm. y tenían una compleja membrana electrón-densa. Parecían partículas víricas pero ninguno contenía cromatina y no se observaron efectos citopáticos en los núcleos. En este síndrome es característica la delección de la región p22.1-3 del cromosoma X⁴³. En algunos casos estas lesiones faciales son análogas a las de aplasia cutis membranosa de cuero cabelludo⁴⁴. En esta localización suele tener la misma configuración oval o redondeada, con superficie traslúcida, distribución lineal y,

en ocasiones, collarete descamativo. La mayoría se sitúan sobre la línea oblicua o vertical entre la región temporal y la mejilla. La de localización preauricular se produce por una incompleta fusión del surco ectodérmico entre las prominencias maxilar y mandibular. También puede aparecer aplasia cutis en las regiones malar y temporal asociando otras anomalías faciales con carácter autosómico dominante. Los defectos localizados en la región preauricular pueden tener un carácter familiar, pero no suelen presentar otros hallazgos dismórficos⁴⁵.

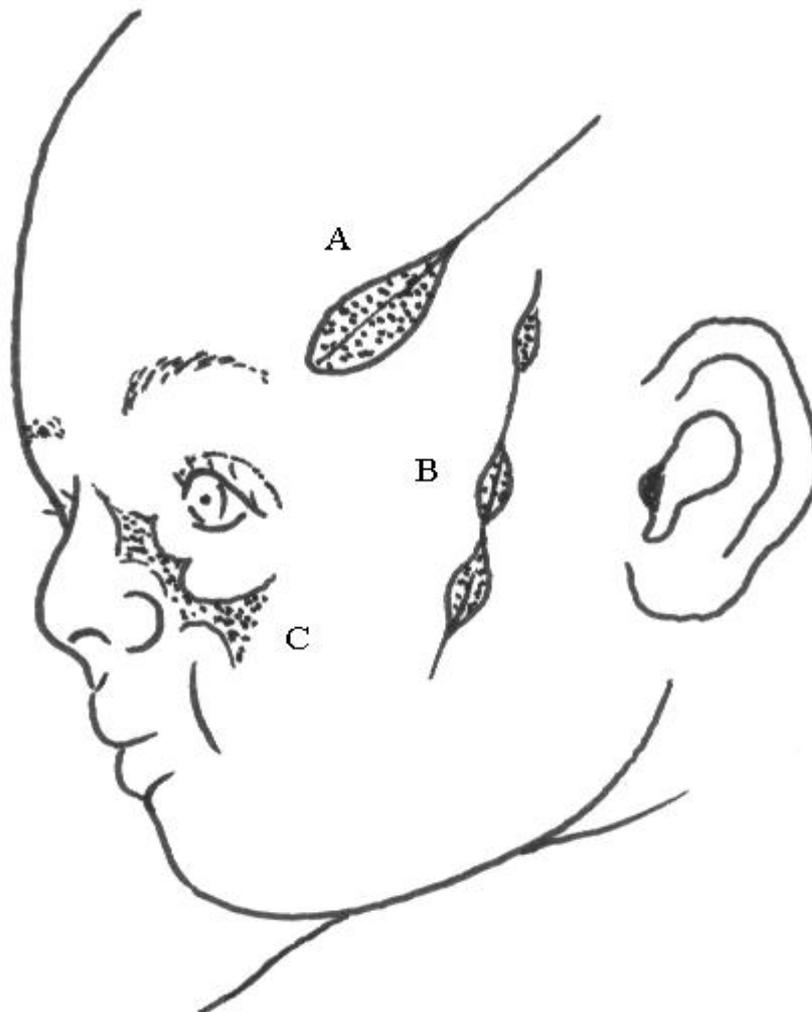


Figura 3: Esquema de los defectos faciales congénitos. A: Defectos de cierre de las prominencias frontonasal y maxilofacial (displasia dérmica facial y síndrome de Setleis). B: Defecto de cierre de las prominencias maxilar y mandibular (aplasia cutis membranosa preauricular). C: Defectos irregulares estrellados en el síndrome de microftalmia con defectos cutáneos lineales.

1.4. DIAGNOSTICO

Las pruebas complementarias para el diagnóstico incluyen, entre otras:

1.4.1. DIAGNOSTICO PRENATAL:

A) ECOGRAFIA:

Se han detectado imágenes de la propia aplasia cutis intraútero gracias a la ecografía, en el 5º mes de embarazo. Curiosamente la imagen ultrasonográfica se vuelve menos evidente hacia el final del embarazo⁴⁶. La ecografía también es útil para la detección de posibles anomalías estructurales asociadas y también como prueba de despistaje en niños menores de 5 años ya que sus vértebras no están todavía completamente osificadas^{47,48}. Sin embargo la ecografía prenatal no es una prueba totalmente fiable dado que las anomalías óseas no siempre acompañan a la aplasia cutis⁴⁹. Es una técnica especialmente útil en casos de síndrome de Adams-Oliver dado que detecta de forma muy precoz las alteraciones asociadas de los miembros⁵⁰.

B) NIVELES DE ALFA-FETOPROTEINA Y DE ACETILCOLINESTERASA EN LIQUIDO AMNIOTICO Y SUERO MATERNO:

Pueden encontrarse elevados, en relación con defectos de cierre del tubo neural, pero no pueden considerarse marcadores fiables de presencia de aplasia cutis. La pseudocolinesterasa se encuentra en el líquido amniótico normal mientras que la acetilcolinesterasa se encuentra a mayor concentración en el tejido neural. Por eso la tasa acetilcolinesterasa/pseudocolinesterasa puede ayudar a diferenciar los casos de defecto del tubo neural de otras alteraciones y de los casos de contaminación de la sangre fetal. En los defectos de tubo neural y casos de muerte fetal el cociente es mayor de 0.27 mientras que en defectos de la pared abdominal y contaminación de la sangre fetal el cociente es menor a 0.1.^{38,46,51,52}

1.4.2. DIAGNOSTICO POSTNATAL:

A) ECOGRAFIA:

Se está utilizando ampliamente para el diagnóstico de lesiones espinales. Puede utilizarse en neonatos y niños, y está muy indicada antes de los 6 meses de edad, puesto que aún no se ha osificado la parte posterior de las vértebras, lo cual proporciona una ventana acústica. En caso de defecto de cierre, incluso puede seguir utilizándose después de los 6 meses, por el mismo motivo. Aunque la RNM es la prueba de elección en el diagnóstico de los defectos espinales en el neonato, dadas las características de esta herramienta, no puede utilizarse como despistaje, a diferencia de la ecografía, que es ideal para esta misión, debido a su disponibilidad, portabilidad, bajo coste, facilidad de uso, seguridad, no invasividad, y el hecho de no requerir sedación del paciente⁵³. La calidad de la ecografía disminuye a partir de los 9 meses por la progresiva osificación vertebral^{54,55}.

B) RADIOGRAFIA CRANEAL Y DE RAQUIS:

Los estudios de radiografía simple de la columna vertebral suelen mostrar la presencia de anomalías óseas pero la ausencia de hallazgos no excluye la posibilidad de anomalías subyacentes^{48,56,57}.

C) RESONANCIA NUCLEAR MAGNETICA:

Es el procedimiento diagnóstico de elección cuando se desea evaluar la posibilidad de que exista algún disrafismo espinal. No se requiere anestesia general, excepto en personas nerviosas y recién nacidos. Es por ello por lo que con frecuencia en estos últimos se retrasa hasta los 4 meses de edad, salvo si se sospecha la presencia de un seno dérmico en cuyo caso debe realizarse lo antes posible para corregir la malformación precozmente y con ello evitar la aparición

de meningitis. Incluso, si los estudios muestran una anatomía normal, es conveniente repetirlos transcurrido un tiempo, cuando el niño sea un poco más mayor⁴⁸.

D) TAC TRIDIMENSIONALES:

Caso de que exista un defecto óseo craneal, puede ser útil la realización de TAC tridimensionales, que muestran la extensión del defecto, la deformidad y los cambios tras el tratamiento⁵⁸.

El paciente debe ser remitido para evaluación neuroquirúrgica nada más se sospeche la posibilidad de que exista algún cuadro de espina bífida oculta, incluso si está completamente asintomático⁴⁸.

E) BIOPSIA:

Hay pocos casos en los que se hayan llevado a cabo estudios histopatológicos detallados de la aplasia cutis. En ellos se describe una ausencia de epidermis y generalmente, pero no siempre, de la dermis. Allí donde persiste la dermis se observa que el tejido conectivo carece de anejos y fibras elásticas. El tejido celular subcutáneo puede faltar parcial o totalmente. En el cuero cabelludo, la aplasia cutis puede por tanto extenderse hasta la duramadre con lisis del hueso craneal subyacente. Cuando posteriormente ocurre la reepitelización, la epidermis aparece aplanada y con ausencia total de anejos pero también cabe la posibilidad de que se produzca una cicatrización hipertrófica^{33,34}. Algunos autores también realizan estudios inmunohistoquímicos para reconocer restos de tejido del sistema nervioso como el antígeno de membrana epitelial (meníngeo), la proteína S-100 (neuroectodérmica) y la vimentina (glial y meníngea). En el estudio histopatológico correspondiente a la zona de los collaretes se observa un incremento en el número de folículos pilosos muchos de los cuales son especialmente largos y con un ángulo alterado con respecto a la superficie de la piel, de forma que apuntan hacia afuera de la lesión^{10,38}.

F) CITOGENETICA:

Cariotipo: La citogenética convencional es obligatoria ante la presencia de cualquier malformación congénita⁵⁹. Según algunos autores el cariotipo debe solicitarse sistemáticamente a todos los pacientes con aplasia cutis⁶⁰. Sin cariotipo no se puede confirmar la etiología cromosómica de determinados síndromes malformativos, aunque sean clínicamente muy típicos, porque hay fenocopias que los pueden imitar. Es muy recomendable realizar doble cariotipo (por ejemplo en linfocitos y fibroblastos) para detectar mosaicismos en distintas líneas celulares.

Genética molecular: Dado que muchas enfermedades son causadas por alteraciones subcromosómicas del genoma, que no son detectables con las técnicas de citogenética convencional, hay que disponer de ADN, ya que la genética molecular puede dar el diagnóstico exacto de la enfermedad en estos casos⁵⁹.

G) HISTORIA CLINICA:

Es importantísima la realización de una historia clínica detallada que incluya también la historia familiar y del embarazo, la realización de fotografías, y una meticulosa exploración física. Evers⁶¹, en 1995, propuso el siguiente protocolo (ver figura 4):

Puntos importantes en la anamnesis y exploración de los pacientes con aplasia cutis:

Historia:

-Historia familiar: Defectos cutáneos, defectos en miembros.

-Embarazo:

-medicación (antitiroideos, misoprostol)

-infecciones (varicela, herpes simple)

-traumas intrauterinos

-placenta: bandas amnióticas, infartos, color (palidez), arteria umbilical única

-feto papiráceo

-traumatismo del parto

Examen físico:

-Descripción y localización de la lesión

-Otras anomalías ectodérmicas como:

dientes: hipoplasia dental, retraso en la dentición,

uñas: hipoplasia ungueal

piel: ampollas, hiperpigmentación, cutis marmorata

-Sistema nervioso central: retraso mental, defectos de tubo neural, parálisis

-Alteraciones oculares: coloboma, miopía, quiste dermoide

-Alteraciones en miembros, orejas, pezones, cardíacas

Otras investigaciones que pueden indicarse:

-Pruebas de imagen:

radiografías de manos y pies

radiografías de cráneo

TAC o RNM cerebral

-biopsia cutánea: convencional o microscopía electrónica

-cariotipo

-cultivo/serología: varicela-zóster y herpes simple

-examen de los familiares

Figura 4: Protocolo diagnóstico en Aplasia Cutis (según Evers).

H) DERMATOSCOPIA:

Aunque hasta la fecha no hemos encontrado ninguna referencia sobre el estudio de lesiones de aplasia cutis con esta técnica, es muy posible que en el futuro se convierta en una forma más de aproximar el diagnóstico, tal y como ya viene ocurriendo en cada vez un mayor número de patologías dentro de nuestra especialidad.

Hemos tenido la oportunidad de aplicar esta técnica a algunos de los pacientes estudiados y los resultados obtenidos se resumen en el apartado 4.5.

1.5. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial debe incluir^{25,33,39} :

1.5.1. LESIONES YATROGENICAS

Por realización de amniocentesis o biopsia de piel fetal, la aplicación de electrodos en el cuero cabelludo para la monitorización antes del parto (ver figura 5), por el uso de fórceps o aspirador durante el parto, traumatismos por la amniotomía y episiotomía o por cesárea y otros traumas por actuaciones en el periodo postnatal. Debido a los movimientos vigorosos de la madre en el parto, los electrodos de monitorización fetal pueden separarse del cuero cabelludo del feto y acabar dando múltiples pequeñas úlceras que se pueden confundir con aplasia cutis, nevus organoides, hipoplasia dérmica focal o meningomielocelo^{62,63}.



Figura 5: Cicatrices por electrodos de monitorización durante el parto.

1.5.2. QUEMADURAS

Accidentales o provocadas.

1.5.3. SINDROME DE VOLKMAN NEONATAL CON NECROSIS CUTANEA

También se ha denominado síndrome compartimental neonatal. Consiste en una extensa placa necrótica que afecta generalmente la extremidad superior desde la muñeca hasta el codo. Tiene bordes irregulares con una zona central de tejido isquémico. Dependiendo de la severidad de la isquemia, y la duración, la piel puede permanecer intacta o desarrollar ampollas, edema, o discoloración moteada azulada que se puede volver necrótica y cicatrizar con una escara amarillenta. Dicha escara a menudo tiene un patrón reticulado o en espiral que lo diferencia de la necrosis grasa subcutánea. También puede afectarse el miembro inferior. Conlleva a una contractura de la extremidad. La causa es isquemia debida a un aumento de la presión intracompartimental, que provoca daño muscular, nervioso y cutáneo. Debe realizarse diagnóstico diferencial con gangrena neonatal, fascitis necrotizante, varicela congénita, aplasia cutis congénita, síndrome de bandas amnióticas, necrosis grasa subcutánea y epidermolisis bullosa^{64,65}.

1.5.4. EPIDERMOLISIS AMPOLLOSAS

Se diferencian por la historia clínica, histopatología y microscopía electrónica.

1.5.5. INFECCION

Localizada del cuero cabelludo, a veces también en relación con la aplicación de electrodos. Herpes simple neonatal.

1.5.6. ALOPECIA CICATRICIAL

1.5.7. QUISTE DERMOIDE CONGENITO

1.5.8. MENINGOCELE ⁶⁶

1.5.9. MENINGIOMA CUTANEO

Existen tres tipos de meningioma cutáneo⁶⁹: Tipo I o Meningioma cutáneo primario, Tipo II o meningioma de piel y partes blandas, y Tipo III o Meningioma de SNC con extensión a la piel. El tipo I es una lesión congénita no neoplásica mientras que los tipos II y III son proliferaciones neoplásicas de células meningoteliales⁶⁷⁻⁷¹.

1.5.10. TEJIDO CEREBRAL HETEROTOPICO

Consiste en la presencia de leptomeninges en la piel sin conexión con las meninges cerebrales. Existen casos en la literatura con otros nombres como meningocele secuestrado, meningocele rudimentario, nódulo meníngeo heterotópico, meningioma cutáneo o hamartoma de cuero cabelludo con elementos meningoendoteliales^{72,73}. Antiguamente se consideraba como una variante de meningioma cutáneo primario, pero hoy en día se piensa que son dos entidades diferentes, siendo el meningioma un tumor y el meningocele rudimentario una anomalía del desarrollo. Existen formas familiares y en ocasiones se asocia con hiperostosis. Clínicamente se presenta en neonatos como lesiones circulares alopécicas de 2 a 4 cm. de diámetro (que plantean diagnóstico diferencial con la aplasia cutis), en el cuero cabelludo o lesiones nodulares quísticas o sólidas, o con aspecto de hemangioma, que se movilizan con la piel. La localización suele ser sobre la línea media o lateralizados en el área parieto-occipital. Su coloración varía desde rojo a azul o del color de la piel. Se localizan en zona occipital o parietal. Pueden rodearse de collarete de pelos hipertróficos³⁹ o estar cubiertos por un mechón de cabello⁷⁴.

Para su diagnóstico es muy importante el estudio histopatológico y especialmente la inmunohistoquímica puesto que el tejido meníngeo (se forman a

partir de células meníngeas aracnoides desplazadas durante el desarrollo embriológico) puede confundirse con tejido conectivo laxo. Histológicamente puede confundirse con un fibroma blando, fibrolipoma o tumor vascular. Están compuestos por elementos meningoendoteliales hiperplásicos mezclados con tejido conectivo de disposición anormal en dermis y tejido celular subcutáneo. Muestran desorganización del tejido adiposo maduro, vasos de disposición anormal, fascículos nerviosos dispersos interrumpidos por nidos prominentes de células meningoendoteliales ectópicas que son típicamente cuboideas, grandes, con núcleo basofílico bien definido, cromatina granulosa, y citoplasma pálido. En los análisis inmunohistoquímicos las células meningoteliales se muestran difusamente positivas para vimentina y con frecuencia para el antígeno de membrana epitelial, y son típicamente negativas para queratina, actina de músculo liso, neurofilamento y proteína S-100. Su fenotipo meningotelial las distingue de las proliferaciones vasculares, neurales, de músculo liso y epiteliales. Las neoplasias endoteliales también tienen dichas positivities y algunos angiosarcomas pueden ser difíciles de diferenciar histológicamente. Actualmente se piensa que el meningocele clásico y el secuestrado son un espectro continuo de trastornos del desarrollo. En ese espectro el meningocele es la expresión completa de la enfermedad y el meningocele secuestrado una expresión menor^{75,76}.

1.5.11. NEVUS MELANOCITICOS Y SEBACEOS DE CUERO CABELLUDO

Durante la infancia semejan lesiones cicatriciales de aplasia cutis, aunque estas últimas suelen haberse precedido, a diferencia de los nevus, de erosiones desde el momento del nacimiento. Las pequeñas lesiones suelen pasar desapercibidas hasta más tarde en la infancia. Antes de la pubertad suelen confundirse con lesiones traumáticas cicatrizadas como escaldaduras y otros tipos de alopecia cicatricial⁷⁷.

Un tipo especial de nevus asociado a alopecia y localizado en el cuero cabelludo es el *nevus psiloliparus* que se caracteriza por la escasez de cabello y una excesiva cantidad de tejido adiposo dando lugar a una placa redondeada u oval, lisa, suave y sin pelo. Histológicamente se caracteriza por la ausencia o escasez de folículos pilosos, músculos erectores del pelo aislados y dispuestos en un solo nivel paralelo a la superficie de la piel, y un incremento de tejido lipomatoso o fibrolipomatoso. A este tipo de nevus se le considera marcador del síndrome de lipomatosis encéfalo-cráneo-cutánea, que incluye defectos cutáneos, oftalmológicos y neurológicos. Este nevus, que hay que diferenciar de la aplasia cutis de cuero cabelludo, también puede encontrarse asociado a la misma aplasia cutis constituyendo una forma de *twin-spot nevus*⁷⁸.

1.5.12. MORFEA EN GOLPE DE SABLE

En ocasiones aparece sobre las líneas de Blaschko en cuero cabelludo⁷⁹.

1.5.13. SINDROME DE HALLERMANN-STREIFF

Se trata de un defecto congénito raro caracterizado por anomalías en cabeza y cara como facies de pájaro, alteraciones dentales, hipotricosis y varias alteraciones oculares⁸⁰.

1.5.14. ALOPECIA VERTICAL

Localizada en vértex, irregular, y con ausencia de anejos cutáneos al examen histológico⁸¹.

1.5.15. ALOPECIA TRIANGULAR CONGENITA

También llamada alopecia congénita temporal. Se trata de una placa única de alopecia congénita triangular, redondeada u oval, localizada generalmente en el área frontotemporal, raramente bilateral, occipital o en varias placas. Puede estar recubierta por un fino vello. Rara vez se asocia a facomatosis pigmento-vascular, retraso mental, epilepsia, Síndrome de Down, y aplasia cutis congénita. Existen casos familiares. Histológicamente se caracteriza por hipoplasia localizada de los folículos pilosebáceos^{82,83}.

1.5.16. DISPLASIA DERMICA FOCAL O DISPLASIA ECTODERMICA

Las displasias dérmicas focales faciales se caracterizan por tratarse de lesiones de aspecto cicatricial redondeadas, generalmente bitemporales, y a menudo asociadas a otras anomalías faciales. Se han clasificado en : Tipo I o autosómica dominante, Tipo II o autosómica recesiva y Tipo III o síndrome de Setleis^{84,85} (ver Figura 3)

1.6. ETIOLOGIA

Se han postulado varias teorías etiológicas entre las que destacan ^{9,33,86}:

1.6.1. TEORIA AMNIOGENICA

Propone que la aplasia cutis se debe a la adhesión de la membrana amniótica a la piel fetal, a la cual podría arrancar, dejando áreas desnudas. La crítica que se hace a esta teoría es que la mayoría de las placentas (y el resto de membranas que envuelven al feto) analizadas conservan su integridad⁸.

También se ha postulado la posibilidad de anillos de constricción por adhesión entre el amnios y la piel fetal, que se denomina síndrome de las bandas amnióticas. Generalmente se presenta como una banda constrictora que envuelve una extremidad, llegando incluso a producir amputaciones, o como una membrana que se adhiere a alguna parte del cuerpo. Aunque no se ha podido demostrar, se acepta la teoría de que una ruptura precoz de la membrana amniótica es la causa del proceso. Esta ruptura permitiría la salida de líquido amniótico y la introducción del feto en la cavidad coriónica. El corion reabsorbe este fluido estimulando la proliferación de bandas mesenquimales que envuelven y comprimen las estructuras fetales y dan lugar a malformaciones variadas dependiendo del grado de desarrollo embriológico. También se ha propuesto que el amnios solo se adheriría a zonas previamente defectuosas del feto. Estas dos teorías no se consideran excluyentes de modo que la primera explicaría mejor las lesiones por bandas constrictoras y la segunda las lesiones por adherencia amniótica⁸⁷. Algunos autores piensan que este mecanismo no explica la aplasia cutis de cuero cabelludo pero sí la de otras localizaciones.

1.6.2. TEORIA VASCULAR

Muchos casos de aplasia cutis se asocian con otros trastornos de tipo vascular que podrían ser explicados por una etiología común.

En algunos casos la causa sería material trombotico procedente de un feto papiráceo⁸⁸ o una anomalía en la placenta⁸⁹.

Existe un caso de aplasia cutis asociado a enfermedad de Moya-Moya. Se trata de una obstrucción de las carótidas internas y las vías aferentes y eferentes del polígono de Willis, que ocasiona una circulación colateral responsable de una imagen angiográfica típica en bocanada de humo (Moya-Moya en japonés). Clínicamente suele manifestarse por hemiplejia alternante⁹⁰.

La reciente publicación de un caso asociado a la toma de heparina de bajo peso molecular (Tinzaparin) también apoya esta hipótesis vascular⁹¹.

También la apoya un caso excepcional de Síndrome de Adams-Oliver que asoció hipertensión pulmonar. Según los autores de la publicación de este caso, la anormal regulación endotelial del tono vascular de los vasos pulmonares podría estar implicada⁹².

Otro factor a favor de esta hipótesis es el hecho conocido de que muchos casos asocian otras alteraciones vasculares o del tono vascular, como cutis marmorata o diferentes tipos de malformaciones vasculares que podrían deberse a la misma causa que provocó la aplasia cutis, así por ejemplo existen casos de síndrome de Adams-Oliver asociado a cutis marmorata telangiectásica congénita (Síndrome de Von Lohuizen)⁹³⁻⁹⁵.

1.6.3. FUERZAS BIOMECANICAS SOBRE EL VERTEX DURANTE LA EMBRIOGENESIS

Stephan^{96,97} observó la proximidad de la zona de aplasia cutis a la zona de la espiral del pelo en el cuero cabelludo que es considerada el punto de máxima tensión durante el rápido crecimiento del cerebro y propuso que la piel suprayacente se afectaría por la tensión entre la 10 y 18 semanas de edad gestacional, la concordancia de dos lesiones simétricas en el cuero cabelludo podría explicarse por la presencia de dos espirales parietales. Sin embargo esta teoría no explica el mecanismo de producción de la aplasia cutis en otras localizaciones.

1.6.4. CAUSAS INFECCIOSAS INTRAUTERINAS

Varicela⁹⁸, Herpes simple⁹⁹, infección del grupo TORCH¹⁰⁰.

1.6.5. INVOLUCION INTRAUTERINA DE UN HEMANGIOMA

La aplasia cutis sería la “cicatriz” involutiva de un hemangioma resuelto intrauterino¹⁰¹.

1.6.6. MEDICACION TERATOGENA

Se ha relacionado la aplasia cutis con antitiroideos como Metimazol^{102,103}, y agentes abortivos como el Misoprostol¹⁰⁴.

Experimentalmente también se han producido aplasias cutis en ratas con altas dosis de vitamina A¹⁰⁵ y, en primates, con triamcinolona¹⁰⁶.

La toma de benzodiazepinas en el primer trimestre de embarazo se ha relacionado con aplasia cutis congénita de cuero cabelludo con defecto óseo subyacente¹⁰⁷.

La exposición a Cocaína puede causar defectos craneales y otras anomalías del sistema nervioso central actuando sobre la circulación fetal o placentaria¹⁰⁷.

Aminopterina/Metrotexate se ha relacionado con craniosinóstosis, hidrocefalia, espina bífida, craniosquisis y anacefalia¹⁰⁷.

Captopril y enalapril pueden causar defectos de osificación en el cráneo¹⁰⁷.

La exposición a ácido valproico in útero se ha relacionado con la aplasia cutis congénita de cuero cabelludo, además de otros defectos como hipertelorismo, nariz ancha y aplanada, philtrum largo y plano, y labio superior fino. Aunque la relación de esta droga con la aplasia cutis sigue siendo un tema de discusión, sí que parece estar establecida su relación con la espina bífida y otros defectos de la línea media¹⁰⁸.

Recientemente se ha publicado un caso en el que se relaciona la aparición de varias lesiones de aplasia cutis en el cuero cabelludo de un neonato con la toma durante la gestación de una heparina de bajo peso molecular (Tinzaparin)⁹¹.

1.6.7. FACTORES GENETICOS

Se han descrito muchos casos familiares de herencia autosómica dominante con penetrancia y expresividad variables, también existen casos con herencia autosómica recesiva y esporádicos (lo más frecuente). Aun se desconoce la localización exacta del defecto genético.

1.6.8. TRAUMATICA

Por traumatismo durante embarazo o parto. Exostosis pélvicas, pólipos uterinos, pelvis estrechas, úteros pequeños, traumatismos abdominales, intentos de aborto, iatrogenia por parte de las matronas o ginecólogos, embarazos extrauterinos¹⁰⁹, partos prolongados y traumatismos por instrumental, han sido sugeridas en la literatura entre otras causas⁸.

Sin embargo, según Demmel⁸ en la mayoría de casos publicados no existen alteraciones durante el embarazo y el parto.

1.6.9. FORMA FRUSTRADA DE DEFECTO DE CIERRE DEL TUBO NEURAL

Tanto la piel como el sistema nervioso derivan del ectodermo. En el día 29 de gestación se forma el tubo neural separándose simultáneamente el ectodermo neural del epitelial. Cualquier fallo que ocurra durante este proceso provoca una amplia variedad de defectos que afectan tanto a la piel como al sistema nervioso, así como a estructuras adyacentes originadas del mesodermo. Estos defectos van desde un disrafismo espinal y/o craneal, acompañados de depresión cutánea, sinus y/o quiste dermoide, hemangiomas, hiperpigmentación, hipertrichosis, collarettes de pelo, lipoma y aplasia cutis, especialmente su forma membranosa³⁸.

El desarrollo embriológico paralelo permite explicar la patogenia de algunas malformaciones cutáneas asociadas con alteraciones del sistema nervioso. Así un cierre anómalo del canal neural puede ir acompañado de un arrastre de células del ectodermo cutáneo hacia el interior, pudiéndose formar un quiste dermoide, un sinus dérmico, o ambos¹¹⁰.

Otro ejemplo lo constituye la hipertrichosis y/o collarete de pelo asociado al disrafismo espinal o al craneal^{10,38,39,110}. En el desarrollo del folículo piloso intervienen tanto la epidermis como la dermis. Existen ciertas moléculas de adhesión, importantes en la embriogénesis, que se expresan de forma selectiva en las células dérmicas congregadas bajo la zona del germen folicular^{39,111}. Así, la molécula de adhesión de la célula neural se expresa en el germen folicular y, de una forma diferenciada, en el ectodermo neural durante el cierre del tubo neural^{112,113}. Tal vez, la proximidad del ectodermo neural (expresando la molécula de adhesión neural) altere las interacciones dermis-epidermis normales e induzca la aparición de folículos grandes anormales^{10,38}.

Un 20-30 % de los casos de aplasia cutis del cuero cabelludo se asocian a cráneo bífido subyacente. De igual forma que el tejido cerebral heterotópico y el meningocele rudimentario se pueden producir a partir del encefalocele y

meningocele, respectivamente, en los cuales ha desaparecido la conexión con el sistema nervioso central y posteriormente se ha curado el defecto óseo, es posible un cierre del defecto óseo que en ocasiones puede acompañar a la aplasia cutis. A menudo el tejido cerebral heterotópico, el encefalocele y meningocele rudimentario presentan el signo del collarite de pelo³⁹, de la misma forma que lo presenta la aplasia cutis membranosa³⁸. Si además se tiene en cuenta que este tipo de aplasia cutis tiene una similitud clínica e histológica con encefaloceles y meningoceles cabe pensar que se trate de una forma menor de malformación del tubo neural¹¹⁴.

Esta hipótesis se basa en los recientes avances en el conocimiento del cierre del tubo neural en animales mamíferos. Clásicamente se ha considerado que el cierre del tubo neural humano es debido a un proceso continuo que comienza en la región cervical en un foco único y que posteriormente progresa en dirección hacia el rostro por un lado y caudal por el otro en forma de "cremallera" (ver figura 6).

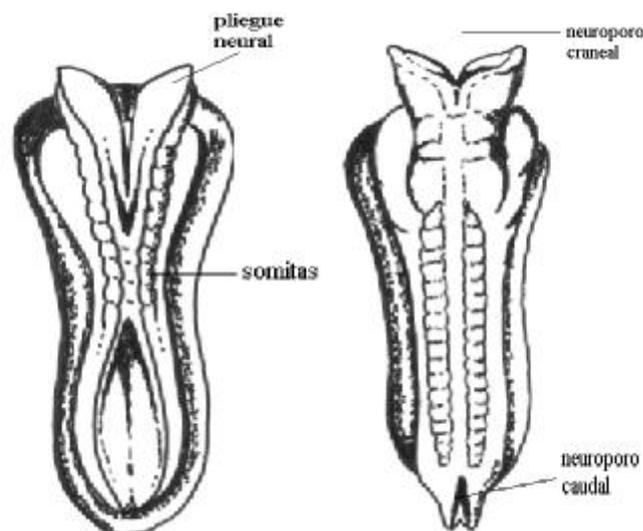


Figura 6: Modelo clásico de cierre del tubo neural. Vista posterior del embrión (tomado de Langman).

Según ese modelo es difícil atribuir a un cierre anómalo del tubo neural los casos de aplasia cutis con lesiones pequeñas en varias zonas. Sin embargo estudios recientes con modelos murinos sugieren que el segmento craneal del tubo

neural se cierra siguiendo un patrón intermitente ó multifocal. Se han identificado cinco puntos diferentes por donde se inicia el cierre del tubo neural y se ha propuesto un patrón de cierre en humanos siguiendo este modelo^{38,115}. Esta hipótesis explica los subtipos membranoso y multifocal de aplasia cutis (ver figura 7).

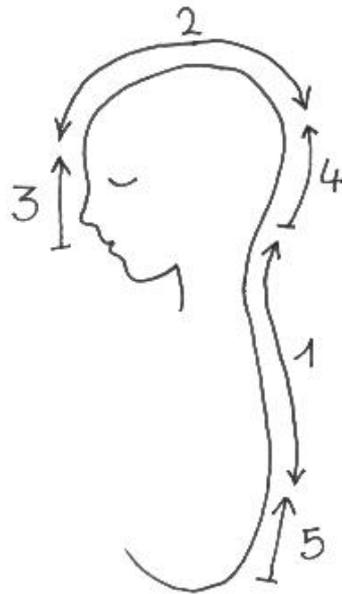


Figura 7: Esquema del cierre intermitente del tubo neural: El cierre se inicia en 5 puntos diferentes según el orden numérico señalado y en el sentido de las flechas (tomado de Drolet).

Se ha sugerido¹¹⁶ una posible localización del defecto genético causante de la craneo-raquisquisis en 1q21-q23.

Baselga¹¹⁷ y cols. revisaron una serie de 57 pacientes con aplasia cutis membranosa y realizaron un mapa superponiendo sus defectos sobre un dibujo de la cabeza. El diagrama resultante seguía las líneas de fusión del ectodermo embrionario lo cual apoya la hipótesis de que la aplasia cutis es debida a un cierre incompleto del ectodermo.

Pueden encontrarse lesiones de aplasia cutis múltiples en un mismo paciente siguiendo una configuración lineal, más frecuentemente sobre el vértex,

pero también sobre la zona parietal, o en la frente hasta la cola de las cejas. También se han descrito lesiones de aplasia cutis en la cara, similares a las de tipo membranoso del cuero cabelludo, y que se localizan sobre la línea correspondiente a la región de fusión entre las prominencias maxilar y mandibular, durante el desarrollo embriológico. Esta forma particular de aplasia cutis se denomina hipoplasia dérmica focal facial y puede ser el resultado de un cierre ectodérmico incompleto a ese nivel, de forma análoga a la aplasia cutis membranosa del cuero cabelludo⁴⁴(ver figura 3).

La hidrocefalia, que puede ser motivada por diferentes procesos o malformaciones, también se ha asociado a la aplasia cutis congénita de cuero cabelludo¹¹⁸. Parece lógico pensar que el aumento de volumen que conlleva, favorezca la dificultad del cierre de la calota y el cuero cabelludo localmente.

El déficit de ácido fólico se ha demostrado como una de las causas de defectos de cierre del tubo neural, y por lo tanto de las malformaciones cutáneas que lo acompañan. La CDC (Centers for Disease Control) recomienda la toma de 400 microgramos de ácido fólico a todas las mujeres en edad fértil ya que debe estar presente desde antes de la concepción y durante el primer trimestre de embarazo en cantidad suficiente. Desde que se recomendó esta medida en 1992, se ha detectado una disminución de la incidencia de espina bífida en un 31% y de anencefalia en un 16%¹¹⁹.

El hecho de ser homocigótico para el alelo T del polimorfismo C677T del gen que codifica la enzima folato-dependiente 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) es un factor de riesgo para los defectos de tubo neural. Tanto los genotipos homo como heterocigóticos se asocian con menor concentración tisular de ácido fólico, mayor concentración de homocisteína, y menor actividad enzimática que el genotipo salvaje CC. Estos efectos son más intensos en los homocigotos, pero también los heterocigotos, que representan un 38% de la población de estudio¹²⁰, tienen mayor riesgo de defectos del tubo neural. Se estima

que el ácido fólico tiene relación con entre un 50% y un 70% de dichos defectos¹²¹⁻¹²³. Aunque los suplementos con ácido fólico en el embarazo han demostrado una disminución de la incidencia de defectos de tubo neural, aun se desconoce el mecanismo por el que dicho efecto se produce¹²⁴.

Como puede verse existen multitud de hipótesis etiológicas, incluso se ha publicado un caso en el que se atribuye la causa del defecto a un antojo no atendido de la madre de comer cocos durante el embarazo¹²⁵.

Demmel tras una revisión exhaustiva concluyó que probablemente el defecto no puede atribuirse a una única causa⁸.

1.6.10. NUEVAS PERSPECTIVAS PARA LA INVESTIGACION DE LA ETIOLOGIA DE LOS DEFECTOS DE LA LINEA MEDIA

Podríamos considerar como uno de los modelos animales para el estudio de la aplasia cutis congénita a los ratones transgénicos que sobreexpresan el receptor de glucocorticoides. Estos ratones nacen con una piel muy fina, disminución del crecimiento del pelo, y ausencia localizada de piel en cráneo y ombligo. También asocian defectos en otras zonas derivadas del ectodermo como los ojos, dientes y cerebro¹²⁶.

Otro posible modelo para estudiar la aplasia cutis, si la consideramos como un defecto de cierre de la línea media, sería el ratón mutante de cola rizada (curly-tail mutant mouse) que desarrolla defectos de tubo neural semejantes a los humanos en localización, patología y anomalías asociadas. Neumann¹²⁷ et al publicaron en 1994 un estudio en el que relacionan un defecto genético con la mayoría de los casos de defectos del tubo neural (aquellos no debidos a causas específicas como teratógenos o síndromes conocidos). Esta mayoría de casos aparentemente esporádicos son atribuidos a causas multifactoriales como interacción entre múltiples genes y factores ambientales. Aunque se han señalado

varios factores ambientales implicados, hasta este estudio no se había señalado ningún gen específicamente. Estos autores descubrieron que el gen *ct* localizado en el cromosoma 4 del ratón mutante “curly tail” es el que tendría un papel principal en el desarrollo de estos defectos pero la penetrancia y severidad de los mismos dependería de otros genes dos de los cuales se localizan en los cromosomas 3 y 5 de dichos ratones. Estos autores piensan que en el ser humano existen genes homólogos a los de estos ratones, que estarían implicados en la aparición de defectos de tubo neural en humanos. Aunque se trata de una mutación cuya herencia se considera recesiva, observaron que en ocasiones se comportaba de forma dominante y atribuyeron este hecho a la presencia de combinaciones particulares de alelos modificadores.

La ausencia de apéndices en la dermis por debajo de los defectos de ACC aislada y en los casos de ACC asociada a epidermolisis bullosa es un fenómeno interesante que se puede explicar con una prueba experimental realizada con pollos en los que se separa la epidermis de la dermis al inicio del desarrollo embriológico de modo que se observa que no se llega a diferenciar y no genera las yemas de las plumas¹²⁸. De ello se deduce que existen interacciones dermo-epidérmicas que requieren contigüidad de las dos capas para el correcto desarrollo de los apéndices epidérmicos. Por eso en la ACC asociada a epidermolisis bullosa puede pensarse que si la aparición de ampollas en la epidermis ocurre antes del final del 4º mes del desarrollo embrionario, habría una falta total de apéndices cutáneos debido a un fallo en la inducción y diferenciación¹²⁹.

1.7. CLASIFICACIÓN DE LA APLASIA CUTIS CONGENITA.

Se han propuesto varias clasificaciones:

1.7.1. DEMMEL

Demmel publicó en 1975 un meta-análisis de 324 casos de la literatura y 7 casos propios⁸. Diferencia por una parte los defectos del cuero cabelludo y por otra parte los de tronco y extremidades. Después los clasifica según su forma y localización.

De ese modo, diferencia los defectos de cuero cabelludo, de mayor a menor frecuencia, según su forma en: Circulares en sacabocados (30,8%), redondeados o ovals (29,9%), irregularmente delimitados (29,9%), lineales (4,5%), y romboides (4,9%). Y según su superficie los divide en: Área denudada de piel (22,2%), membranoso (29,1%), cicatricial (16,4%), y ulcerado o granular supurativo (32,3%). También los diferencia según su posición respecto a la línea media y si se trata de defectos simples (74,9%) o múltiples (25,1%).

En tronco y extremidades los clasifica según su localización exacta y según se trate de defectos simples o múltiples (ver figura 8).

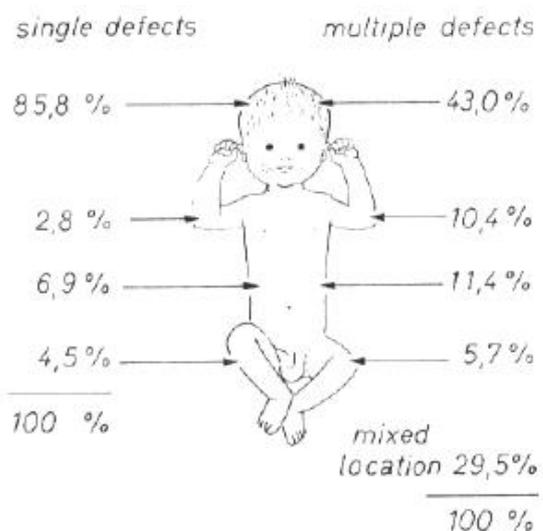


Figura 8: Distribución de los defectos simples y múltiples en las distintas regiones del cuerpo (según Demmel).

1.7.2. SYBERT

Sybert¹²⁹ en 1985 clasificó la ACC basándose en la herencia según queda reflejado en la siguiente tabla:

Tabla I: Clasificación de la aplasia cutis según Sybert.

TIPO	NOMBRE	HERENCIA/ETIOLOGIA
Tipo I	ACC (aplasia cutis congénita) limitada a cuero cabelludo	Esporádica o AD con penetrancia incompleta y expresividad variable
Tipo II	ACC que afecta a cuerpo con o sin afectación cuero cabelludo	Esporádica, AD o AR, feto papiráceo
Tipo IIA	ACC que afecta al cuerpo con o sin afectación de miembros	Causas genéticas o ambientales, feto papiráceo
Tipo III	ACC limitada a cuero cabelludo con o sin afectación de miembros	Esporádica, AD con penetrancia reducida y expresión muy variable y causas no genéticas
Tipo IV	Epidermolisis bullosa con ACC	La EB asociada puede ser tipo Herlitz, distrófica o simple
Tipo IVA	Síndrome de Bart	Es un tipo de EB

1.7.3. FRIEDEN

Frieden⁹ en 1986 presenta una de las clasificaciones más complejas.

Tabla II: Clasificación de la aplasia cutis según Frieden.

GRUPO	AREA AFECTA	ANORMALIDADES ASOCIADAS	HERENCIA
Grupo 1: ACC de cuero cabelludo sin otras anomalías	Cuero cabelludo, generalmente vértex	Labio leporino, paladar hendido, fistula traqueo esofágica, duplicidad uterina y de cérvix, ductus arteriosus, onfalocele, riñón poliquistico, retraso mental, cutis marmorata telangiectática congénita	Autosómica dominante o esporádica
Grupo 2: ACC de cuero cabelludo con anomalías de las extremidades	Línea media del cuero cabelludo	Reducción de miembros, sindactilia, pie zambo, distrofia o ausencia ungueal, apéndices cutáneos en los pies, cutis marmorata persistente, encefalocele, cabello lanoso, hemangioma, cardiopatía, criptorquidia, polidactilia	Autosómica dominante
Grupo 3: ACC de cuero cabelludo asociada a nevus epidérmicos y organoides	Cuero cabelludo, puede ser asimétrica	Opacidad corneal, dermoide escleral, coloboma de párpado, retraso psicomotor, convulsiones	Esporádica
Grupo 4: ACC cubriendo malformaciones embriológicas	Abdomen, piel lumbar, cuero cabelludo y cualquier otra	Mielomeningocele, disrafia espinal, estenosis craneal, porencefalia congénita de la línea media, angiomatosis leptomenígea, ectopia de pabellones auditivos, onfalocele, gastrosquisis	Depende de la anomalía asociada
Grupo 5: ACC asociada a feto papiráceo o infarto placentario	Múltiple, áreas simétricas, a menudo estrellada o lineal en cuero cabelludo, flancos, axilas y extremidades	Arteria umbilical única, retraso del desarrollo, parálisis espástica, distrofia ungueal, pie zambo, bandas amnióticas	Esporádica
Grupo 6: ACC asociada a epidermolisis bullosa (EB) <i>grupo 6a:</i> ampollas generalmente localizadas sin anomalías congénitas múltiples <i>grupo 6b:</i> fragilidad generalizada de la piel con anomalías congénitas	Extremidades Grandes áreas en extremidades y torso	Ampollas en piel y/o mucosas, deformidad o ausencia de uñas, metatarso varo, ausencia congénita de riñón (visto en casos de EB distrófica recesiva, EB distrófica dominante y EB simple) Atresia pilórica o duodenal, deformidad de oreja y nariz, estenosis ureteral, anomalías renales, artrogrifosis, bandas amnióticas, distrofia ungueal	Depende del tipo de EB (puede ser autosómica dominante o recesiva) Autosómica recesiva
Grupo 7: ACC localizada en extremidades, sin ampollas	Áreas pretibiales, dorso de manos y pies, área extensora de muñecas	Ninguna	Autosómica dominante o recesiva
Grupo 8: ACC por teratógenos específicos	Cuero cabelludo (metimazol), cualquier área (varicela y herpes simple)	Ano imperforado (metimazol), signos de infección intrauterina (varicela y herpes simple)	No se hereda
Grupo 9: ACC asociada con síndromes malformativos	Cuero cabelludo, cualquier localización	Trisomía 13, síndrome 4p-, muchas displasias ectodérmicas, síndrome de Johanson-Blizzard, hipoplasia dérmica focal, disgenesia gonadal XY, ruptura precoz de membranas amnióticas, síndrome óculo-cerebro-cutáneo, otros	Varía dependiendo del síndrome

1.7.4. OTRAS CLASIFICACIONES POSTERIORES

A) KÜSTER Y TRAUPE¹³⁰ (1988)

B) GORLIN¹³¹ (1990)

C) EVERS ET AL¹³² (1995)

Es una clasificación de acuerdo con la etiología.

D) ATHERTON³³ (1998)

Modifica la de Frieden.

1.7.5. ACTUALIZACION DE LA CLASIFICACION DE FRIEDEN

La clasificación de Frieden⁹, desde su publicación en 1986, parece ser la más aceptada y utilizada, y es la que describimos a continuación ampliada y modificada con datos recogidos de la literatura desde el momento de su publicación hasta 2005:

Grupo 1: Aplasia cutis congénita del cuero cabelludo sin otras anomalías^{9,12,17,18,22,23,32,33,97,133-137}

El cuero cabelludo es la localización más frecuente de la aplasia cutis congénita, casi el 86 % de las lesiones solitarias ocurren en esa localización. De esas lesiones de cuero cabelludo, el 70 a 75 % son únicas, el 20 % son dobles y el 8% triples. La localización exacta en el cuero cabelludo es sobre o en proximidad al vértex en el 80 % de las pequeñas lesiones del cuero cabelludo.

El tamaño del defecto varía desde 0.5 cm. hasta 100 cm cuadrados. Los defectos más grandes son a menudo más profundos y pueden extenderse a la

duramadre o a las meninges. Se asocian con más frecuencia a hemorragias, trombosis venosa y meningitis. Debido a esos riesgos potenciales la mayoría de autores recomiendan injertos de piel para las lesiones mayores de 3 o 4 cm., aunque lesiones de hasta 80 cm. han cerrado sin necesidad de injerto. En muchos casos de aplasia cutis congénita se han descrito dilataciones prominentes de venas del cuero cabelludo pero no está claro si la dilatación se debe a obstrucción mecánica o si representa una anomalía vascular primaria. Hasta un 20 a 30 % de casos de aplasia cutis congénita se han asociado con afectación de la calota directamente por debajo de las lesiones; este defecto suele resolverse espontáneamente durante la infancia con desaparición de las áreas radiolúcidas de la radiografía en el primer año de vida.

Una variante dentro de este grupo se asocia con *parietal foramina* dilatados o *marcas de Catling* que son defectos ovales de cierre de la calota a nivel de los huesos parietales de forma simétrica a cada lado de la sutura sagital. Se trata de un hallazgo radiológico infrecuente y normalmente su tamaño se va reduciendo espontáneamente con la edad. Existen casos familiares de este defecto con herencia autosómica dominante con poca penetrancia y de herencia autosómica recesiva¹³⁸.

Las formas que puede adoptar la aplasia cutis del cuero cabelludo varían considerablemente. Pueden ser circulares con aspecto troquelado, redondas, ovales, lineales, romboidales, o estrelladas. Las características de su superficie también pueden variar; hay lesiones profundamente ulceradas, erosionadas superficialmente, o completamente cicatrizadas en el momento del nacimiento. Algunas lesiones muy bien delimitadas tienen una cobertura epitelial membranosa (aplasia cutis congénita membranosa) que, cuando se rellena con suero, adopta el aspecto de una ampolla, denominándose entonces aplasia cutis congénita bullosa, aunque muchos autores la equiparan a la membranosa¹³⁹.

Raras veces aparecen lesiones de aplasia cutis membranosa en la cara, en una línea que se extiende desde la región preauricular hasta los ángulos de la boca. Esos casos se denominan hipoplasia dérmica facial focal³³. También se han descrito casos con cicatrización queloidal o irregular. Puede asociar un collarete de pelo alrededor.



Figura 9: Aplasia cutis membranosa con collarete y angioma plano (caso 20).

Por definición este grupo no incluye a los casos de aplasia cutis con múltiples anomalías, pero sí a algunas aisladas como labio leporino y paladar hendido, fístula traqueoesofágica, duplicidad cervicouterina, cardiopatías (ductus arteriosus, defecto septal ventricular, tetralogía de Fallot, coartación de aorta¹⁴⁰, defecto septal atrial¹⁴¹), onfalocele, riñones poliquísticos, retraso mental, y cutis marmorata telangiectásica congénita.

En este grupo existen múltiples casos con herencia autosómica dominante (además debe tenerse en cuenta que se ha demostrado un incremento del riesgo de nuevas mutaciones asociado a la edad avanzada del padre en algunos trastornos autosómicos dominantes¹²⁹). Aunque en algunos casos familiares los defectos son similares en tamaño forma y profundidad, en otros casos existen grandes diferencias entre los distintos familiares afectados.

La hipótesis etiológica de Stephan⁹⁶ explica este tipo de aplasia cutis.

Grupo 2: Aplasia cutis congénita de cuero cabelludo con anomalías de las extremidades ^{9,20,33,142-147}

Se han publicado múltiples casos de aplasia cutis congénita asociada a alteraciones con reducción distal de los miembros, y esta combinación parece representar un tipo distinto de aplasia cutis congénita, que tiene herencia autosómica dominante, y que también se conoce como Síndrome de Adams-Oliver.

El fenotipo consiste en defectos solitarios de cuero cabelludo con hipoplasia o ausencia de falanges distales tanto en pies como en manos. Se han descrito varios casos familiares. Las lesiones de cuero cabelludo oscilan entre 0.5 y 10 cm. pero un número desproporcionado de afectados tienen lesiones grandes y venas dilatadas en cuero cabelludo.



Figura 10: Aplasia cutis de cuero cabelludo en un Síndrome de Adams-Oliver (caso 15).

Aunque las malformaciones de miembros asociadas más frecuentemente son las falanges distales hipoplásicas o ausentes, también se han descrito casos con sindactilia entre el segundo y tercer dedo, reducción de falanges proximales y

medias, ectrodactilia, hipoplasia de metatarsos, hipoplasia ungueal, pié zambo, y ausencia de la parte distal del miembro, micromielia, braquipodia¹⁴⁸.



Figura 11: Malformación de miembro en un Síndrome de Adams-Oliver (caso no incluido en el estudio).

Otras anomalías asociadas incluyen dolicocefalia, alteraciones en los pabellones auditivos, apéndices cutáneos en los dedos de los pies, cutis marmorata persistente, hiperpigmentación focal, hemangiomas, malformaciones arteriovenosas de cuero cabelludo, criptorquidia, politelia, hipoplasia de nervio óptico, talla baja, algunas anomalías neurológicas (meningitis secundaria a infección a través del defecto cutáneo, encefalocele, quistes porencefálicos, epilepsia²⁶, calcificaciones intracraneales del tipo de las infecciones TORCH¹⁰⁰ y retraso psicomotor, malformaciones de vítreo y retina¹⁴⁹, aplasia cutis congénita de la rodilla, politelia¹⁵⁰ y cabello lanoso.

También se asocia a cardiopatías congénitas como coartación aórtica y defectos del septo ventricular y atrial, estenosis subaórtica y aórtica, coartación aórtica, estenosis de vena pulmonar, tetralogía de Fallot, válvula mitral en paracaídas, válvula aórtica bicúspide y atresia pulmonar^{151,152}.



Figura 12: Malformación en pié derecho y ausencia de algunas falanges distales en un Síndrome de Adams-Oliver (caso 16).

Existe un caso asociado a leucemia mieloide crónica y quilotórax¹⁵³ que podría traducir un defecto congénito de los vasos linfáticos y que junto a la frecuente asociación de este síndrome a malformaciones cardiacas y a cutis marmorata, apoyaría la hipótesis vascular de la etiopatogenia de la aplasia cutis.

Algunos casos presentan un retraso en la cicatrización de la aplasia cutis que podría explicarse por las alteraciones vasculares asociadas como el *cutis marmorata*¹⁵⁴.

Existen casos de este síndrome en los que solamente se observan malformaciones de los miembros u otras pero sin aplasia cutis¹⁵⁵. Dentro de este grupo de pacientes los hay desde grandes malformados hasta pacientes con mínimas alteraciones, incluso con tan solo una mínima hipoplasia de una uña, lo que demuestra un amplio espectro de expresión clínica^{156,157}.

Debe hacerse diagnóstico diferencial con la hipoplasia dérmica focal, la trisomía 13 y el síndrome de constricciones anulares congénitas y amputaciones intrauterinas por bandas amnióticas³³.

En muchos de los casos de este grupo se enfatiza la expresividad genética variable y la importancia de examinar a todos los miembros de la familia que sea posible.

Martínez-Frías, basándose en el Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas, estima la incidencia de este síndrome en España en 0.44/100.000 recién nacidos vivos¹⁵⁸.

Grupo 3: Aplasia cutis congénita de cuero cabelludo asociada a nevus epidérmicos y organoides^{9,33,159,160}

Se han descrito varios casos de aplasia cutis congénita asociados a nevus epidérmicos y sebáceos, en todos ellos los nevus estaban localizados o bien adyacentes o bien muy cercanos al área de la aplasia cutis. Pueden ser únicos o múltiples. Se han publicado casos que asociaban anomalías oculares ipsilaterales (opacidad corneal, dermoide escleral, coloboma), retraso psicomotor o convulsiones. Los hallazgos neurológicos y oftalmológicos son los típicos del Síndrome del nevus epidérmico. No existen casos familiares por el momento.

La coexistencia de aplasia cutis congénita y nevus sebáceo puede explicarse como un fenómeno de *twin-spot* o didimosis¹⁶¹ que consiste en que en un embrión heterocigoto para dos diferentes mutaciones recesivas localizadas en cada una en uno de dos cromosomas homólogos, tras el fenómeno de recombinación se obtendrían dos clones celulares diferentes homocigóticos para cada mutación. Puede reflejar mutaciones alélicas o no alélicas. Otros ejemplos de didimosis incluyen nevus vasculares gemelos (*vascular twin nevi*), cutis tricolor, síndrome de proteus, hiperqueratosis epidermolítica de Brocq, facomatosis pigmentovascular y facomatosis pigmentoqueratósica. Recientemente se han publicado dos casos de

nevus psiloliparus asociados a aplasia cutis de cuero cabelludo, tal asociación se ha propuesto como didimosis aplasticopsilolípura y sería otra forma de *twin-spot*⁷⁸.

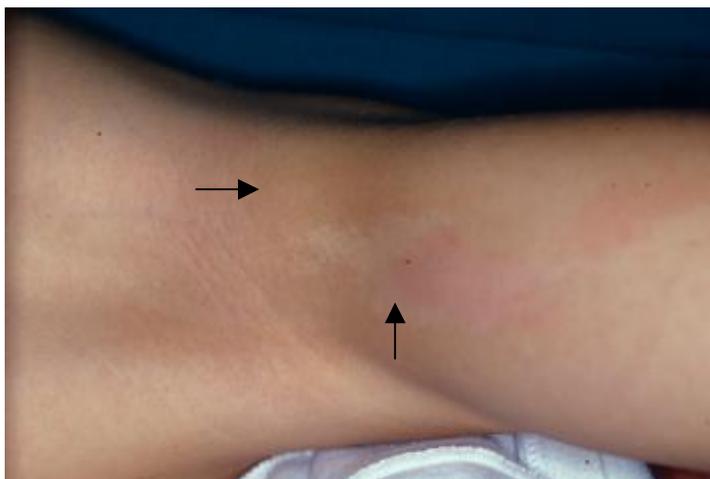


Figura 13: “twin-spot” nevus: Mancha café con leche y nevus acrómico (eritema tras frotamiento) en el brazo derecho de un paciente con aplasia cutis de cuero cabelludo (caso no incluido en el estudio).

Grupo 4: Aplasia cutis congénita cubriendo malformaciones embriológicas^{9,33,42,56,67,68,70-72,74,76,110,137,162-164}

Cuando se utiliza el término aplasia cutis congénita en su sentido más literal, esta condición puede encontrarse cubriendo un grupo de malformaciones embriológicas cuyas implicaciones médicas pueden tener mucha más importancia que la lesión cutánea. En el caso del mielomeningocele, por ejemplo, el líquido cefalorraquídeo, las meninges incompletamente formadas y una médula espinal malformada se engloban en un saco membranoso con completa ausencia de piel que lo recubre. Otras malformaciones como gastrosquisis y onfalocele también asocian aplasia cutis congénita en el área de la malformación.

En otros casos puede asociar malformaciones ocultas a la vista como defectos en las vértebras, médula espinal o porencefalia congénita de la línea media.

No está claro si la asociación con angiomatosis leptomenígea y estenosis craneal debería incluirse en este grupo.

La herencia en este grupo de pacientes depende de la malformación específica asociada.

Grupo 5: Aplasia cutis congénita asociada a feto papiráceo o infarto placentario^{9,33,165-172}

Existe un tipo característico de aplasia cutis congénita que ocurre en hermanos, gemelos o trillizos, de fetos muertos intraútero durante el segundo trimestre (fetos papiráceos). Si la muerte fetal ocurre antes del segundo trimestre, puede ocurrir reabsorción del feto y si ocurre después, el feto puede macerarse. Estos casos presentan múltiples áreas de aplasia cutis simétricas localizadas en tronco y miembros, con tendencia a adoptar configuraciones lineales o estrelladas. Algunos casos presentan bandas fibrosas constrictoras en las extremidades. Se ha sugerido que este tipo de lesión se debe a oclusiones vasculares trombóticas por intercambio de tromboplastina y coagulación intravascular diseminada en una placenta monocoriónica tras la muerte de uno de los gemelos. Pero esta hipótesis no explica la simetría de las lesiones cutáneas. Se han recogido casos similares en embarazos con infartos placentarios o con placentas grandes y pálidas sin presencia de feto papiráceo. Algunos de estos casos asociaban alteraciones como parálisis espástica, retraso mental, hidrocefalia, distrofia ungueal y alteraciones en manos y pies.

Los hallazgos de este grupo parecen deberse a patología trombótica o isquémica en la placenta y el feto. Se hipotetiza que la muerte de un gemelo in útero hace que pase material trombogénico al gemelo superviviente vía

anastomosis vasculares. Se activa la cascada de la coagulación en el gemelo vivo dando lugar a coagulación intravascular diseminada que provoca isquemia en la piel en desarrollo. En estos casos puede encontrarse una arteria umbilical única y elevaciones en suero materno de alfa-fetoproteína, alfa-fetoproteína amniótica y acetilcolinesterasa amniótica. Las placentas pálidas, infartos placentarios y anomalías histopatológicas de los vasos placentarios de estos pacientes, también sugieren dicha posible etiología vascular¹⁷³.

Otra posible explicación sería una hipotensión debida a la transfusión desde el feto superviviente hacia el muerto, pero tampoco explica correctamente el hecho de que se puedan producir alteraciones cutáneas aisladas cuando la piel es menos sensible a la hipoxia que el cerebro^{165,174}.

No se ha estudiado la posibilidad de anomalías en la coagulación como déficits congénitos de proteína C en los gemelos o síndrome antifosfolípido¹⁶⁵.

Parece tratarse de casos esporádicos sin riesgo de repetición en embarazos posteriores. No se ha informado aun ningún caso familiar.

Se han descrito varios casos con lesiones idénticas al resto de este grupo pero sin tratarse de un embarazo múltiple ni asociar feto papiráceo ni alteraciones de la placenta^{175,176}. En los casos no asociados a gemelos, las lesiones cutáneas podrían deberse a pequeñas trombosis coriónicas⁸⁹.

Un caso de la literatura española presenta un paciente con lesiones simétricas en tronco, abdomen y extremidades y en cuero cabelludo sobre la línea media. La madre había intentado suicidarse al comienzo de embarazo ingiriendo una dosis elevada de Diazepam y también había intentado una maniobra abortiva inyectando lejía en el abdomen¹⁵.

Se ha propuesto que podría existir una relación entre la edad fetal en el momento de su muerte y la extensión y localización de la aplasia cutis en el gemelo superviviente; de modo que cuanto más pronto durante la gestación se produjese la muerte del gemelo, más extensas y más localizadas en el tronco aparecerían las lesiones en el superviviente¹⁷⁷.

En muchos de los casos publicados no se recoge información a cerca del embarazo, del parto, y de la placenta, por lo que cuando se trata de pacientes con lesiones en el tronco, de distribución más o menos simétrica y se carece de dicha información complementaria, se tiende a clasificarlos dentro de este grupo 5^{13,21}.

Grupo 6: Aplasia cutis congénita asociada a epidermolisis bullosa^{9,19,33,47,176,178,179}.

La presencia de áreas de ausencia de piel en el momento del nacimiento es una manifestación frecuente de epidermolisis bullosa particularmente de los tipos juntural y distrófico. Comúnmente se ven como ulceraciones de color rojo brillante extensas y bien delimitadas en el dorso y cara medial de los pies a menudo alcanzando la espinilla. Estas lesiones pueden ser unilaterales o menos frecuentemente bilaterales. El concepto de que la presencia de tales lesiones indica una forma específica de epidermolisis bullosa es erróneo ya que parece ser que se deben a la acción mecánica de roce de la espinilla y el pie con el contralateral posiblemente inducida por prurito. En ocasiones se han publicado lesiones similares sin diagnóstico de epidermolisis bullosa. La ausencia de otras lesiones en piel o mucosas durante el periodo neonatal indica que se trataba de errores diagnósticos. La epidermolisis bullosa es probablemente la única enfermedad que da lesiones de este tipo.

También se han publicado varios casos de un trastorno con aparente herencia autosómica recesiva que comprende atresia duodenal o pilórica, extensas erosiones de la piel en el momento del nacimiento, y otras anomalías como suturas

craneales anchas, hendiduras palpebrales estrechas, hipoplasia nasal, micrognatia, orejas malformadas y de implantación baja, sindactilia, uñas hipoplásicas, dedos superpuestos y surcos simiescos bilaterales. La atresia de píloro es un hallazgo frecuente en neonatos con epidermolisis bullosa juntural, y ha sido un rasgo no poco frecuente en neonatos con ausencia congénita de piel en las extremidades inferiores asociada a ampollas. Parece posible, aunque aun no se ha demostrado, que este grupo sea en realidad un nuevo tipo de epidermolisis bullosa juntural.

Grupo 7: Aplasia cutis congénita localizada en extremidades, sin ampollas^{9,33,180}

Se han publicado casos de aplasia cutis congénita con defectos de la piel de la parte distal de miembros superiores e inferiores sin asociar distrofias ungueales ni ampollas con una incidencia familiar en algunos casos y con diferentes patrones de herencia (autosómica dominante con penetrancia incompleta o autosómica recesiva).

En los casos familiares de aplasia cutis congénita de las extremidades sin ampollas, el diagnóstico diferencial debe incluir a la aplasia cutis congénita con epidermolisis bullosa (grupo 6), ya que la aplasia cutis congénita sin ampollas puede ocurrir en algunos individuos de familias con epidermolisis bullosa. En los casos esporádicos la presencia de infarto placentario, feto papiráceo, o ambos (grupo 5), debería considerarse también ya que las extremidades pueden ser la única localización afectada.

Grupo 8 : Aplasia cutis congénita por teratógenos específicos^{9,33,132,181}

Unos pocos casos de aplasia cutis congénita han sido asociados con ciertos agentes teratógenos (en concreto con infecciones intrauterinas y medicamentos). Puede ocurrir en neonatos por infección intrauterina (en primoinfección de la madre) por virus herpes simple aunque es más característico de la infección

intrauterina por virus varicela-zoster donde la aplasia cutis puede asociar otros signos del síndrome de varicela congénita (retraso mental, corioretinitis, hipoplasia de miembros). La ulceración y cicatrización cutánea es lineal, unilateral, y generalmente de distribución zosteriforme. Tales lesiones suelen ser secuelas de una varicela de la madre durante el primer trimestre. La varicela de la madre en el tercer trimestre puede producir también ulceraciones congénitas en el neonato. Generalmente son múltiples y de no más de 1 cm. de diámetro.

Otra causa que se ha relacionado son las infecciones de tipo TORCH¹⁰⁰.

También se han recogido casos de aplasia cutis congénita del cuero cabelludo en niños cuyas madres habían tomado antitiroideos como metimazol, carbimazol, neomercazol, tapezol^{182,183} durante el embarazo. Estos presentaban lesiones múltiples o solitarias ulceradas y bien delimitadas en vértex o en la zona occipital¹⁸⁴, sin defecto óseo subyacente. También se ha relacionado el metimazol con imperforación anal e hipospadia¹⁸⁵, defectos umbilicales¹⁸⁶, pezones hipoplásicos, atresia de coanas, atresia esofágica con fístula traqueo-esofágica, defectos de septo ventricular y displasia renal¹⁸⁷. Milham sugiere que la combinación de defectos umbilicales y de cuero cabelludo sea un síndrome malformativo específico¹⁸⁶. Clementini definió una malformación compleja, relacionada con la toma de Metimazol en el embarazo, con atresia esofágica y de coanas defectos de cuero cabelludo, anomalías faciales menores y retraso psicomotor¹⁸⁸. Se piensa que aunque el Metimazol es teratógeno, la dosis que se utiliza en el tratamiento del hipertiroidismo está por debajo del umbral de teratogenicidad y que quizá existan otros factores que hagan que la droga supere ese umbral¹⁸⁷. Las observaciones de Martínez- Frias¹⁰² en una amplia población apoyan la idea de la baja teratogenicidad del fármaco. En España se ha relacionado un incremento en la frecuencia de aplasia cutis con la utilización ilícita de metimazol. El envenenamiento se produjo por el consumo de hígado o carne donde se acumula el clembuterol que ilícitamente se administraba al ganado para su engorde asociado a antitiroideos como tiouracilo o metimazol¹⁰². El

propiltiouracilo es un antitiroideo que no se ha relacionado por el momento con la aplasia cutis congénita y que por tanto sería más seguro en el embarazo^{189,190}. De todas formas la relación de los antitiroideos con la aplasia cutis sigue siendo un tema muy debatido.

Otro fármaco implicado ha sido el misoprostol (análogo de la prostaglandina E-1 que se utiliza como agente abortivo¹⁰⁴.

También se ha descrito un caso de aplasia cutis de cuero cabelludo en un niño cuya madre tomó ácido valproico en el embarazo¹⁰⁸. Este fármaco también se ha relacionado con los disrafismos¹⁹¹.

El abuso de alcohol y cocaína durante el embarazo puede tener como resultado la aparición de aplasia cutis congénita junto a otras manifestaciones como son la fístula arteriovenosa infratentorial, prominencia de las venas del cuero cabelludo, nariz en silla de montar, filtrum aplanado, paladar ojival, y disrafismos.

El abuso de alcohol y heroína durante el embarazo puede provocar un síndrome de Spear-Mickle consistente en estenosis craneal, asimetría del cuero cabelludo, varios tumores de partes blandas en la zona frontal de la cabeza, nariz bífida y meningocele lumbar, que también puede asociarse a aplasia cutis. Dos casos se han relacionado con la toma de heparinas de bajo peso molecular⁹¹.

Grupo 9: Aplasia cutis congénita asociada con síndromes malformativos^{9,33,132,192}

La aplasia cutis puede ser parte de un síndrome malformativo entre los que destacan los siguientes:

+ Trisomía 13 (Síndrome de Patau o Síndrome de trisomía D 1): La aplasia cutis en la zona parietal u occipital es bastante frecuente en este síndrome (50 %) que también asocia cardiopatías congénitas (defectos en los septos ventricular y atrial, ductus arteriosus, dextrocardia), holoprosencefalia (desarrollo anormal de la parte anterior del cerebro), microftalmia, colobomas en iris, labio leporino y/o paladar hendido, polidactilia, uñas estrechas y convexas, útero bicorne, criptorquidia, alteraciones en el escroto, y mancha en vino de oporto en la frente. Los niños con este síndrome raramente sobreviven más allá del segundo año.

+ Delección del brazo corto del cromosoma 4 (Síndrome de Wolf-Hirschhorn o Síndrome 4 p-): Un 35 % aproximadamente asocian aplasia cutis en la línea media posterior del cuero cabelludo principalmente. Además tienen: Retraso del crecimiento intrauterino, hipertelorismo, estrabismo, anormalidades del iris, paladar hendido, labio leporino, acortamiento del filtrum, nariz en pico o ancha, boca de pez, microcefalia, hipospadia, criptorquidia, implantación baja de orejas y fositas o apéndices preauriculares. Los individuos afectados tienen un profundo retraso mental y generalmente sufren crisis convulsivas. Tienen una grave deficiencia del desarrollo y la mortalidad en la infancia temprana es alta.

+ Síndrome óculo-cerebro-cutáneo (Síndrome de Delleman- Orthuys): Ocurre esporádicamente en ambos sexos. La naturaleza asimétrica y dispersa de las anomalías que presenta sugiere que debe de tratarse de un mosaicismo para un gen mutante que sería letal si afectase al cigoto. Otros piensan que puede tratarse de una mutación autosómica dominante. Incluye quistes orbitarios, microftalmia,

colobomas palpebrales, defectos del cráneo y malformaciones cerebrales como porencefalia (espacios quísticos) y agenesia de cuerpo calloso. Presentan áreas de aplasia cutis y apéndices cutáneos que pueden tener hasta 1 cm. de diámetro y que se localizan sobre todo en la cara, sobre todo alrededor de los ojos y la nariz o por encima de las orejas. No han sido publicadas hasta ahora sus características histológicas. Algunos tienen áreas bien definidas de hipoplasia cutánea principalmente en cuero cabelludo, cuello y área lumbosacra, múltiples en muchos casos y a veces con aspecto troquelado. Algunos asocian un collarete de pelo alrededor de los defectos cutáneos de cuero cabelludo.

+ Síndrome de Johanson-Blizzard: Es un raro trastorno que se transmite de forma autosómica recesiva. Tiene varias características de tipo displasia ectodérmica que lo hacen interesante para los dermatólogos. Hay una alteración del desarrollo ya evidente desde el momento del nacimiento, microcefalia y afectación intelectual variable. La aplasia cutis se suele localizar en la línea media posterior del cuero cabelludo. El cabello es escaso y con una línea de nacimiento del pelo frontal alta. También asocia hipoplasia de alas nasales e hipodontia en ambas denticiones con deformidad en clavija de los pocos dientes que permanecen. A veces máculas café con leche e hipoplasia de pezones y areola. Hipotiroidismo, sordera neurosensorial e insuficiencia pancreática.

+ Varias formas de displasia ectodérmica se han asociado con áreas de aplasia cutis congénita como por ejemplo el síndrome trico-odonto-ónico-cutáneo, el síndrome de ectrodactilia-displasia ectodérmica-labio leporino y paladar hendido, el síndrome de displasia ectodérmica de la cara o aplasia cutis congénita bitemporal o síndrome de Setleis¹⁹³(ver figura 3)(duplicidad de pestañas superiores, ausencia de pestañas inferiores, facies burda, hipoplasia de cola de las cejas, labios gruesos y prominentes, muy alta frecuencia de aplasia cutis congénita que además es característicamente de localización bitemporal), la hipoplasia dérmica focal o síndrome de Goltz-Gorlin (poiquilodermia lineal, herniaciones lipomatosas localizadas, angiofibromas de membranas mucosas, distrofia ungueal,

hipoplasia de dientes, alteraciones oftalmológicas, coloboma, malformaciones auriculares y aplasia cutis en un 15 % de los casos aproximadamente, de localización en vértex, parietal o toracolumbar. De herencia ligada a X dominante y letal en varones. Algunas formas familiares de disóstosis craneofacial en Sicilia¹⁹⁴, etc.

+ Se ha propuesto un Síndrome consistente en la asociación de aplasia cutis congénita, paladar hendido, epidermolisis bullosa, y ectrodactilia, sin relación con los síndromes con displasia ectodérmica¹⁹⁵.

+ La ruptura precoz de las membranas amnióticas parece ser la causa de algunos casos de aplasia cutis congénita puesto que puede dar lugar a varios defectos estructurales dependiendo del momento de la embriogénesis en que se produzca dicha ruptura (acrania, encefalocele, constricciones en miembros por bandas amnióticas, etc). Generalmente ocurre de forma esporádica pero se han descrito casos familiares y casos asociados a epidermolisis bullosa¹⁹⁶.

+ En España se ha publicado un caso de aplasia cutis de la zona inguinal en un paciente con Síndrome de Klinefelter (47 XXY)¹⁶.

+ Se han descrito muchos otros síndromes malformativos que incluyen a la aplasia cutis congénita como una de sus características^{11,60,194,197,198}.

1.8. LESIONES CUTANEAS ASOCIADAS CON DEFECTOS DE LA LINEA MEDIA

1.8.1. EMBRIOLOGÍA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)

El SNC aparece al comienzo de la tercera semana del desarrollo como una placa alargada y en forma de zapatilla de ectodermo engrosado, la placa neural. Dicha placa está situada en la región dorsal media, por delante de la fosita primitiva. Poco después sus bordes laterales se elevan y forman los pliegues neurales (ver figuras 6 y 14).

Con el desarrollo ulterior los pliegues neurales se elevan más, se acercan en la línea media, y por último se fusionan formando de tal manera el tubo neural.

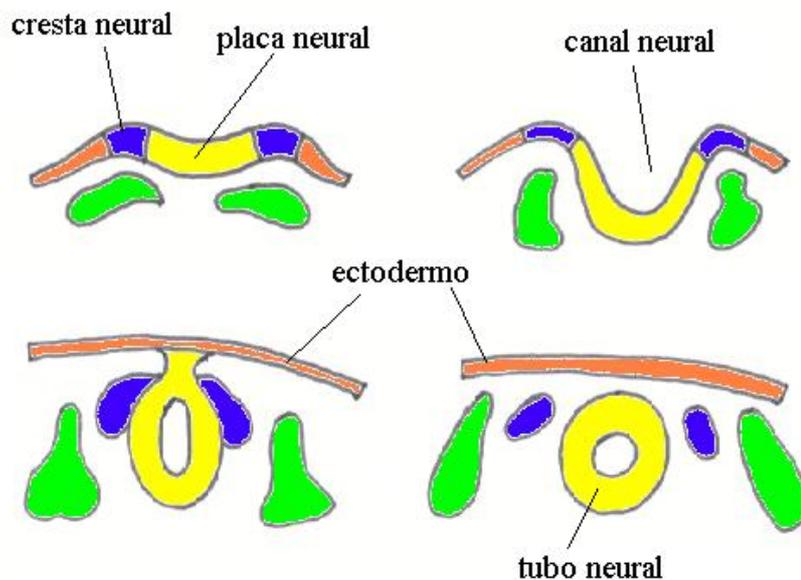


Figura 14: Desarrollo embrionario del tubo neural.

La fusión comienza en la región cervical y continúa de manera algo irregular en dirección cefálica y caudal. Sin embargo, en los extremos craneal y caudal del embrión, la fusión se retarda, y temporalmente los neuróporos craneal y caudal comunican la luz del tubo neural con la cavidad amniótica. El cierre del

neuróporo craneal tiene lugar en el periodo de 18 a 20 somitas (día 25), el neuróporo caudal se cierra unos dos días más tarde¹⁹⁹ (ver figura 6).

En la actualidad se piensa que este cierre se produce de forma intermitente o multifocal (ver figura 7).

El extremo cefálico del tubo neural presenta tres dilataciones o vesículas encefálicas primarias que se acabarán convirtiendo en prosencéfalo o cerebro anterior, mesencéfalo o cerebro medio y rombocéfalo o cerebro posterior. La luz de la médula espinal, conducto del epéndimo o conducto central, se continúa con la cavidad de las vesículas encefálicas.

En el tercer mes del desarrollo, la médula espinal se extiende en toda la longitud del embrión y los nervios raquídeos atraviesan los agujeros intervertebrales en su nivel de origen. Sin embargo, al aumentar la edad del embrión, el raquis y la duramadre se alargan más rápidamente que el tubo neural por lo que el extremo terminal de la médula se desplaza a niveles cada vez más altos.

En el neonato el extremo está situado a la altura de la tercera vértebra lumbar. Como consecuencia de este crecimiento desproporcionado, los nervios raquídeos tiene una dirección oblicua desde su segmento de origen en la médula espinal hasta el nivel correspondiente de la columna vertebral. La duramadre permanece unida a la columna vertebral a nivel coccígeo.

En el adulto la médula espinal termina a nivel de la segunda vértebra lumbar. Por debajo de este sitio el SNC está representado únicamente por el *filum terminale*, que señala el camino de retroceso de la médula espinal. Las fibras nerviosas que se encuentran por debajo del extremo terminal forman la cola de caballo (*cauda equina*) (Ver figura15).

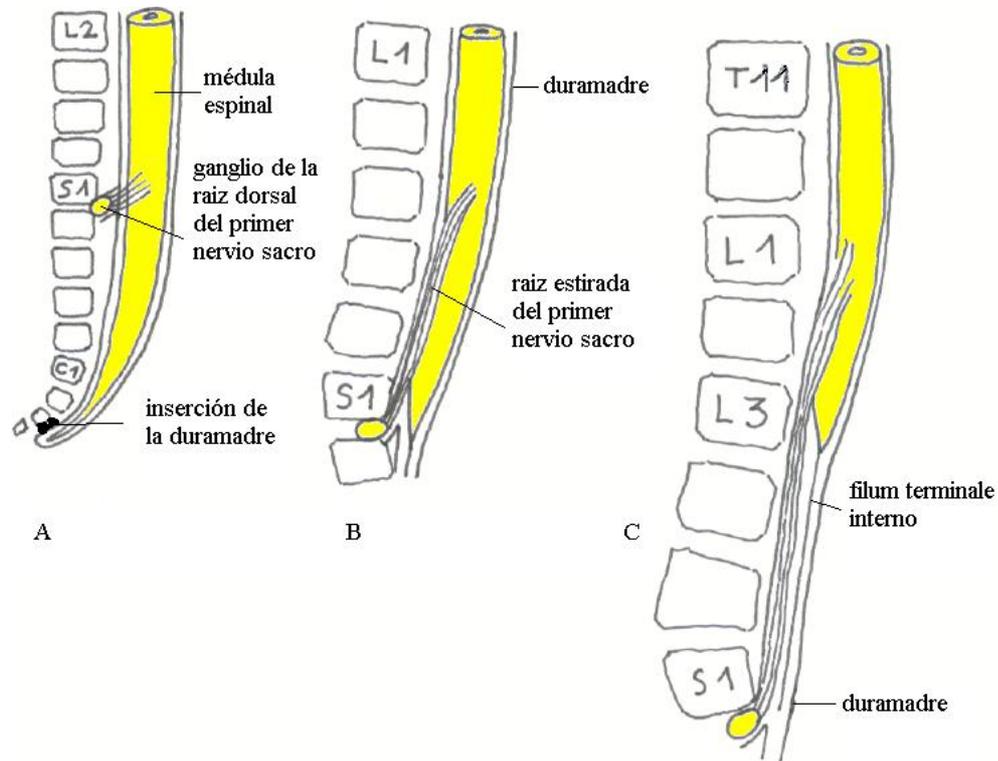


Figura 15: Esquema del extremo terminal de la médula espinal y su relación con el raquis durante el desarrollo. A: Tercer mes. B: Quinto mes. C: Neonato (Tomado de Langman).

El proceso ultraestructural de cierre del tubo neural aun no está del todo bien caracterizado en humanos. Sin embargo existen estudios con microscopía electrónica en ratones y embriones de pollo que demuestran que existe una diferencia entre los procesos de cierre a nivel cefálico y caudal. En la zona caudal la superficie del ectodermo se fusiona primero y después se cierra el tubo neural subyacente. En la región craneal, sin embargo, la fusión ocurre antes entre las células del tubo neural y después se fusionan las células de la superficie ectodérmica. Este hecho podría explicar algunos hallazgos clínicos en los casos de aplasia cutis congénita, de modo que en ocasiones encontramos defectos exclusivamente cutáneos, o de piel y hueso, o de tejido neural, dependiendo del momento del desarrollo en el que se produce el defecto^{200,201}.

1.8.2. ERRORES DEL DESARROLLO CEREBRO-ESPINAL

A) CLASIFICACIONES

+ Los errores del desarrollo que ocurren durante la formación del eje cerebro-espinal se pueden clasificar, según el tipo de error²⁰², en:

- Fusión incompleta: Provoca varios grados de espina bífida.
- Fallo de separación de las hojas embrionarias: Senos dérmicos profundos.
- Restos celulares: Quistes dermoides.
- Incremento de crecimiento de tejidos: Lipomas, otras neoplasias.

+ James y Lassman²⁰³ han clasificado estas lesiones de acuerdo con el mecanismo por el cual se produce el daño neurológico:

- Lesiones que causan tracción: El síndrome de la médula espinal fijada (*tethered cord*). Los síntomas neurológicos se deben a la tracción provocada por el crecimiento de la columna vertebral contra una médula espinal fijada por el filum terminal. En general la médula espinal del adulto acaba a al altura de L1-L2 a las 9 semanas tras el nacimiento. Tras la infancia es improbable que se produzca un deterioro clínico por tracción debido al crecimiento normal. Es más probable que una médula fijada resulte dañada con el tiempo por movimientos de la columna, durante el parto, al levantar peso o por traumatismos directos.
- Lesiones que causan presión: Lipomas intraespinales y quistes dermoides.
- Lesiones que causan tracción y presión: Diastematomelia, senos dérmicos.

B) CONCEPTO DE DISRAFISMO

Un rafe es una línea de unión de estructuras simétricas. Cuando esta unión no se produce, se presentan los disrafismos, dando lugar al labio leporino, al paladar hendido, a los quistes branquiógenos y a anomalías de la médula espinal o de la columna vertebral. Estos disrafismos pueden ser abiertos (cuando queda expuesto el tejido neural) u ocultos (cuando el defecto de cierre está cubierto por piel).

Aunque en muchas publicaciones se utiliza el término espina bífida oculta, se prefiere el término disrafismo oculto porque los defectos de cierre del arco neural no siempre se acompañan de defecto medular²⁰⁴.

Los defectos de cierre del tubo neural (disrafismos) se dividen en: disrafismos craneales o craneoraquisquisis (que incluye la anencefalia, la exencefalia y los meningo-encefalocelos) y los disrafismos espinales o raquisquisis (que incluyen las espinas bífidas oculta y abierta). Tienen una prevalencia de 11.2/10000 en la Europa continental²⁰⁵ y se afecta con mayor frecuencia el sexo femenino.

Se han señalado múltiples factores etiológicos^{39,205} entre los que destacan: Genéticos (transmisión poligénica multifactorial, monogénica mendeliana), cromosómicos (trisomias 13, 18 y 9), relación con *phytophthora infestans* (un hongo parásito de la patata en Gran Bretaña), teratógenos como alcohol, ácido valproico²⁰⁶⁻²⁰⁸, warfarina, sulfonamida, algunos diuréticos y antihistamínicos; diabetes, enfermedad de las bridas amnióticas, carencia de zinc, carencia de ácido fólico e hipertermia durante el primer trimestre de embarazo (por gripe u otras causas). Se ha sugerido una relación con la afectación de la glándula pituitaria en el feto²⁰⁹. Los casos hereditarios seguirían un patrón de herencia autosómico dominante con penetrancia incompleta y expresividad variable²¹⁰.

Existen indicios de que las madres fumadoras tiene una menor incidencia de defectos de tubo neural, pero no hay explicación para este fenómeno²¹¹.

Como la piel y el tejido neural son ambos de origen ectodérmico, pueden ocurrir anomalías que los afecten simultáneamente. Cuando la separación entre el ectodermo cutáneo y el neuroectodermo (disyunción) durante la embriogénesis, no se produce de forma adecuada, aparecen una gran variedad de anomalías y malformaciones que afectan a la piel, a la médula espinal, a la cola de caballo y a las estructuras vecinas de origen mesodérmico.

La presencia de cualquier lesión cutánea en la línea media posterior del raquis puede ser un fiel indicador de la existencia de malformaciones subyacentes de la médula espinal, la columna vertebral y/o de las estructuras asociadas con ellas. Higginbottom^{162,212} fue la primera en señalar la aplasia cutis como un marcador cutáneo de disrafismo espinal oculto (subyacente a la lesión cutánea). Sin embargo hasta la fecha no existen estudios que demuestren de forma fiable y definitiva esta asociación²¹³.

1.8.3. DISRAFISMO CRANEAL

Incluye cefalocelos, gliomas nasales quiste dermoide y sinus^{45,214}.

A) CEFALOCELE

Es el término en general apropiado para denominar la herniación congénita de estructuras intracraneales a través de un defecto del cuero cabelludo. Los meningoceles son cefalocelos congénitos en los que solo se hernian las meninges y líquido céfalo-raquídeo a través defecto del cráneo. Los grandes encefalocelos y meningoceles no suponen un problema diagnóstico y se diagnostican con facilidad de forma prenatal o al nacimiento. Sin embargo los encefalocelos y meningoceles más pequeños o atrésicos, pueden confundirse con lesiones cutáneas como hematomas, hemangiomas, aplasia cutis, quistes dermoides o quistes de inclusión.

Todas las lesiones nodulares exofíticas congénitas del cuero cabelludo deben evaluarse concienzudamente ya que ya que entre un 20% y un 37% de las mismas tienen conexión con el SNC.

Los cefalocelos se localizan en las regiones frontal, parietal u occipital, generalmente sobre la línea media, aunque también pueden encontrarse entre 1 y 3 cm. lateralizados respecto a la misma. Los de más pequeño tamaño son clínicamente heterogéneos, y su aspecto depende de la cantidad y tipo de ectodermo que los recubre. Pueden estar recubiertos por piel de aspecto normal o tener una superficie azulada o traslúcida. Se acompañan de una alteración del patrón del pelo que los recubre. Son nódulos blandos, compresibles, redondeados o pediculados e incrementan su tamaño con el llanto o la maniobra de Valsalva.

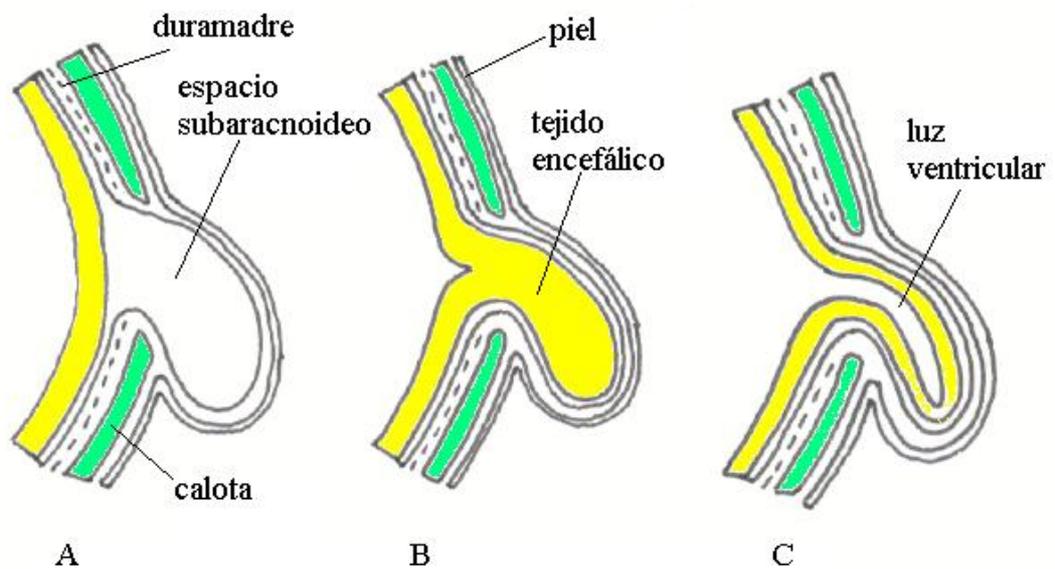


Figura16: Varias formas de cefalocelo: A: Meningocele. B: Meningoencefalocele. C: Meningohidroencefalocele.

Si falla por completo el cierre de la porción cefálica del tubo neural se produce la anencefalia. La falta de la bóveda craneana da a la cabeza un aspecto característico donde no hay cuello y los ojos sobresalen. En los últimos meses de embarazo de estos fetos se produce hidramnios porque carecen del mecanismo de

deglución. Su frecuencia es de 1:1000 y afecta cuatro veces más frecuentemente a mujeres que a varones y es cuatro veces más frecuente en la raza blanca que en la negra¹⁹⁹.

Los cefalocelos pueden asociarse con otras alteraciones cutáneas (estigmas) que aumentan la sospecha de disrafismo. Estos estigmas incluyen la hipertrichosis o “signo del collarate de pelo”, malformaciones capilares, hemangiomas, hoyuelos cutáneos y senos. La hipertrichosis se puede hallar sobre el nódulo, alrededor de un pequeño seno, o rodeando el nódulo (signo del collarate). Los collarates se definen como anillos congénitos de pelo, generalmente más denso, más oscuro y grueso que el resto del cabello. Cuando se encuentra un collarate rodeando un nódulo exofítico en el cuero cabelludo será altamente sugestivo de disrafismo craneal. El signo del collarate puede encontrarse en asociación con encefalocelos, meningoceles, encefalocelos atrésicos, y tejido cerebral heterotópico. Un collarate también puede rodear lesiones de aplasia cutis y por tanto no se trata de un signo específico. Los defectos neurales craneales también pueden estar recubiertos por malformaciones capilares. La combinación de malformación capilar y collarate de pelo alrededor de una lesión congénita de cuero cabelludo es casi siempre indicativo de disrafismo.

Clínicamente es imposible diferenciar entre encefalocele, meningocele, encefalocele atrésico, y tejido cerebral heterotópico. Todas estas lesiones conllevan un riesgo de comunicación intracraneal y se deben realizar estudios de imagen antes de intervenir para prevenir complicaciones. La RNM es la técnica más sensible para detectar pequeños encefalocelos. En el diagnóstico diferencial de los nódulos congénitos del cuero cabelludo también se incluyen el pilomatrixoma, quistes epidérmicos, lipoma, osteoma, granuloma eosinófilo, hemangioma, *sinus pericranii*, quiste dermoide, quiste leptomeníngeo, y cefalohematoma.

La corrección quirúrgica está indicada e todos los encefalocelos.

B) GLIOMAS NASALES

Son restos de tejido neural ectópico y se diferencian de los encefalocelos frontales en que no tienen una comunicación intracraneal patente. Puede tratarse de lesiones externas, intranasales o combinadas. Clínicamente son nódulos duros del color de la piel o rojizos localizados en la raíz nasal. No son transiluminables. Pueden estar recubiertos de mucosa nasal o piel normal y a menudo asocian telangiectasias por lo que pueden confundirse con hemangiomas. Pueden ensanchar el hueso nasal, dando sensación de hipertelorismo. Son congénitos y no crecen, lo cual ayuda a diferenciarlos del hemangioma. Debe remitirse al paciente al neurocirujano para realizar exéresis y reconstrucción.

C) QUISTES DERMOIDES

Son lesiones congénitas subcutáneas que se distribuyen a lo largo de las líneas de fusión embrionarias. Pueden aparecer en las líneas de fusión de los procesos faciales o a lo largo del eje neural. Representan fallos del desarrollo y pueden incorporar a la vez elementos epidérmicos y dérmicos.

Aunque los quistes dermoides son siempre congénitos pueden pasar desapercibidos hasta la infancia, cuando comienzan a aumentar de tamaño.

Pueden aparecer en cualquier lugar de la cara, cuero cabelludo, o eje espinal, pero más frecuentemente se localizan sobre la fontanela anterior, bregmática, la zona frontal lateral superior en o cerca de la ceja, y en la zona submentoniana. Son nódulos quísticos, duros, no pulsátiles, azulados o del color de la piel, de entre 1 y 4 cm. de diámetro. No se transiluminan y no aumentan de tamaño con la maniobra de Valsalva. La piel que los recubre es normal salvo que conecten con la superficie, con un seno, o fosita.

El 25% de los quistes dermoides de la línea media o nasales tienen conexión intracraneal. Los quistes dermoides nasales pueden aparecer en cualquier

localización desde la glabella hasta la punta nasal. En la mitad de los casos hay una fosita nasal o un seno. Las fositas a menudo comunican con un seno dérmico que puede convertirse en un quiste dentro o fuera de los huesos nasales. Si el quiste dermoide conecta con el SNC, el líquido céfalo-raquídeo puede fluir a través del seno al exterior. Al igual que ocurre con los gliomas nasales, la lesión puede provocar una sensación de hipertelorismo cuando el quiste ensancha los huesos nasales. Los quistes dermoides nasales deben ser siempre extirpados porque van aumentando de tamaño con el tiempo y dañan a los huesos nasales. Los quistes dermoides de la zona lateral de las cejas no tienen conexión con el SNC y por lo tanto pueden ser extirpados directamente o endoscópicamente desde el cuero cabelludo para evitar cicatrices faciales.

D) SENOS DERMICOS

Son tractos de 1 a 5 mm. que conectan un quiste dermoide con la superficie cutánea. Generalmente se localizan en la línea media sobre la nariz, zona occipital, y en cualquier localización sobre el eje espinal. Pueden hacerse clínicamente aparentes cuando se infectan y drenan material purulento. Un pequeño mechón de pelo puede protruir por el orificio. Si el seno y/o quiste comunica directamente con el SNC, el paciente tiene riesgo de sufrir meningitis (sobre todo por *Staphylococcus aureus*). Todos los senos dérmicos de la línea media deben ser estudiados radiológicamente antes de ser extirpados.

En todos los casos de disrafismo craneal, el diagnóstico definitivo lo da el estudio histopatológico. Los quistes dermoides se localizan generalmente en el tejido celular subcutáneo y están recubiertos de un epitelio escamoso estratificado que, a menudo, contiene folículos pilosos, glándulas sebáceas y sudoríparas. Un la luz puede encontrarse queratina, grasa y pelo. Los estudios radiológicos son muy sensibles y deben realizarse antes de la intervención. La prueba más sensible es la RNM. El TAC puede delimitar mejor los defectos óseos y se utiliza especialmente

en las lesiones nasales. Las radiografías simples utilizadas en el pasado no son suficientemente sensibles y no sirven de “screening”.

1.8.4. DISRAFISMO ESPINAL

A) CONCEPTO

El disrafismo espinal es el resultado de la fusión anómala de las estructuras de la línea media posterior, pudiendo incluir anomalías en los tejidos cutáneos, musculares, óseos, vasculares y nerviosos^{33,48,204,212,214,215}.

B) TIPOS

Hay dos tipos de disrafismo espinal: La espina bífida oculta y la abierta o quística.

La espina bífida oculta se produce cuando no existe tejido neuroectodérmico visible a lo largo de la columna vertebral, (es decir, cuando existe un defecto espinal cubierto por piel de modo que no hay tejido neural expuesto) e incluye la diplomielia, diastematomielia (división parcial o completa de la médula o cono medular, que puede incluir o no a la duramadre, y que ocurre debido a un septo óseo, fibroso o cartilaginoso que se encuentra entre las dos hemimédulas, fijándolas a un determinado nivel. Como durante el crecimiento del paciente la médula asciende, el septo va dividiendo la médula en dos partes) la hidrosiringomielia (Hidromielia es la acumulación de líquido cefalorraquídeo en el canal espinal. Siringomielia es la acumulación de dicho líquido en cavidades anormales del canal espinal. Aunque existen formas puras de ambas, lo más frecuente es encontrar una combinación de ambas), los senos dérmicos, los quistes dermoides, los quistes neurentéricos, las bandas fibrosas, *filum terminale* engrosado y acortado (Tethered cord: El *filum terminale* puede quedar fijado en el canal vertebral lo cual conlleva a deterioro neurológico progresivo debido a la

tracción que ejerce esta fijación y al daño isquémico), síndrome de regresión caudal, y los lipomas intraespinales, lipomielocele y lipomeningocele (los lipomielo meningoceles son masas lipomatosas típicamente presentes en la región lumbosacra y que pueden estar adheridos a una médula espinal fijada (Tethered cord) y elongada), entre otros. Puede pasar desapercibida con facilidad sobre todo si no se acompaña de estigmas cutáneos.

La espina bífida abierta o quística incluye el meningocele, el mielomeningocele y las mielosquisis. Estas lesiones son visibles a simple vista, por lo que raramente pasan desapercibidas. Son defectos de fusión del arco posterior acompañados de malformación de la médula subyacente^{33,48,204,212,214,215}.

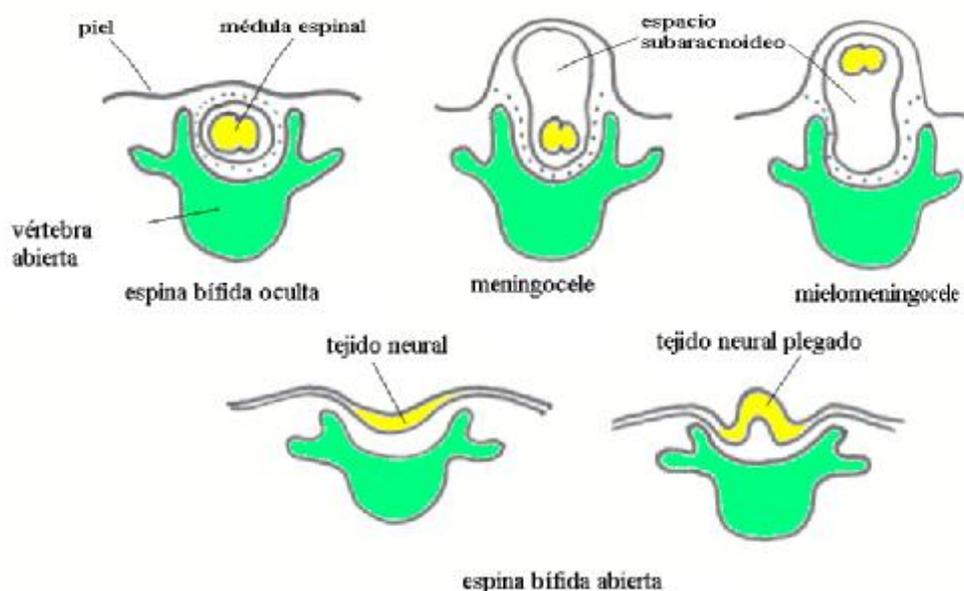


Figura 17: Distintos tipos de espina bífida (Tomado de Langman).

C) MANIFESTACIONES CLINICAS DEL DISRAFISMO ESPINAL

Los pacientes afectos de disrafismo espinal pueden presentarse con:

Síndrome ortopédico:

Transtornos de la marcha, deformidades de los pies: cavos, cavo-varos, varo-equino, plano-valgos, etc; dedos de los pies en garra, asimetría de la longitud de las piernas con acortamiento de la pierna afecta, escoliosis, mal perforante plantar.

Síndrome urológico:

Malformaciones de la vía urinaria, dificultad para controlar la orina, iniciar la micción o infecciones urinarias frecuentes.

Síndrome neurológico:

Aparición en los miembros inferiores de atrofia, falta de fuerza, alteraciones sensitivas, dolor y úlceras tróficas.

Síndrome cutáneo:

Los llamados estigmas.

Síndrome visceral:

Imperforación anal, agenesia sacra.

Pueden asociarse varios de estos síndromes, o no tener ninguno de ellos y estar asintomáticos.

Estos déficits dejados a su evolución natural tienen una tendencia a empeorar de forma lenta pero continua, pudiendo llegar a un deterioro neurológico irreversible.

D) SIGNOS CUTANEOS ASOCIADOS A DISRAFISMO ESPINAL

Entre un 50 y un 90% de los pacientes con disrafismo espinal asocian marcadores cutáneos. Estos marcadores cutáneos se pueden agrupar según el riesgo de malformación subyacente en dos grupos, uno de alto índice de sospecha y otro de bajo índice de sospecha³³. (Algunos autores diferencian tres grupos añadiendo uno de riesgo intermedio²¹⁶).

Entre los más sospechosos están la hipertriosis, las fositas (grandes, a más de 2.5 cm. del borde del ano, o atípicas), los acrocordones, pseudocolas o colas verdaderas, los lipomas, hemangiomas, aplasias cutis o cicatrices congénitas, y los quistes dermoides y senos.

Entre los de menor índice de sospecha se encuentran la telangiectasia, las malformaciones capilares (mancha en vino tinto), la hiperpigmentación, los nevus melanocíticos, las fositas sacras (pequeñas, separadas a menos de 2.5 cm. del borde del ano), y los teratomas.

La mayor parte de estas lesiones se encuentra sobre o cerca de línea media en la región lumbosacra, sin embargo, marcadores similares en la región cervical o torácica también pueden indicar una malformación subyacente. Tavafoghi⁵⁶ revisó 200 casos de disrafismo espinal y encontró que 102 asociaban signos cutáneos. Otros estudios encuentran una incidencia aun mayor. Pero no existen estudios prospectivos que determinen el porcentaje de niños con anomalías cutáneas que asocian disrafismo oculto.

Hipertrichosis:

La hipertrichosis localizada lumbosacra o placa pilosa generalmente aparece desde el nacimiento. El pelo puede ser oscuro o claro. La textura del pelo puede variar pero frecuentemente se describe como sedosa. Puede ser lanugo localizado o también escasos pelos largos y delgados aislados, pelo lanudo, o pelo normal en cantidad anormal. A menudo tiene forma de “V” y está mal delimitada. Cuando es prominente, comúnmente se asocia a otros estigmas cutáneos de disrafismo espinal y es altamente sugestiva de defecto espinal²¹⁷.



Figura 18: Hipertrichosis en línea media lumbo-sacra (caso 10).

La hipertrichosis de la región lumbar puede ser un hallazgo normal, sin embargo y especialmente en algunos grupos raciales, a menudo es difícil decidir si vale la pena pedir pruebas complementarias para descartar un posible disrafismo asociado.

Ciertos autores consideran que la hipertrichosis aislada no se relaciona con espina bífida oculta y no justifica la solicitud de pruebas complementarias. Sin embargo si se asocia a otros estigmas de la línea media sí que debería considerarse la posibilidad de disrafismo²¹².

A veces constituye una cola de pelo llamada cola de fauno. Suele tener forma triangular o de rombo, y con pelo más abundante y grueso que la hipertrichosis. Puede ser marcador de alteraciones espinales subyacentes, sobre todo cuando asocia hemangioma o lipoma^{218,219}. Recientemente se ha descrito asociada a acroosteolisis distales²²⁰.

En cualquier caso una medida prudente sería remitir al paciente a un neurocirujano para realizar un examen neurológico completo.

Lipomas:

Se piensa que los lipomas que asocian disrafismo espinal son los congénitos, y su presencia también es altamente sugestiva de defectos subyacentes asociados, especialmente cuando provoca desviación del surco interglúteo²¹². En general es la lesión cutánea que con más frecuencia asocia disrafismo²⁰². Se localizan en la misma línea media o bien inmediatamente a un lado u otro de dicha línea. Pueden oscilar en tamaño desde pequeños nódulos hasta grandes masas. No están encapsulados y en ocasiones son polilobulados. A diferencia de los lipomas adquiridos, pueden estar mal delimitados y parecer un área de aumento de la grasa subcutánea más que una lesión delimitada. Pueden ser muy sutiles y pasar desapercibidos durante años. El lipoma puede localizarse en la dermis o en el canal espinal y a menudo penetra desde la dermis, a través de un defecto vertebral, hasta el espacio intraespinal (Lipomielomeningocele). Los lipomas intraespinales son una causa común de fijación del *filum terminale* (“Tethered cord”).

Debe realizarse un estudio radiológico previo siempre antes de extirpar los lipomas lumbosacros, y en contacto con un neurocirujano ya que en ocasiones existen pequeñas conexiones con el espacio espinal que pueden pasar desapercibidas en las pruebas de imagen.

Hemangiomas, telangiectasias y malformaciones capilares

Los hemangiomas son tumores vasculares proliferativos que pueden estar presentes desde el nacimiento o desarrollarse en los primeros meses de vida. Los hemangiomas que se asocian a disrafismo espinal suelen ser grandes (mayores de 4 cm.) y localizados en la línea media. A menudo hay un defecto o ulceración en el hemangioma. Los hemangiomas pueden asociarse con otros estigmas cutáneos como lipoma, acrocordón o seno dérmico. Estos pacientes son de difícil manejo ya que los hemangiomas pueden ulcerarse y la reparación de un posible daño espinal asociado debería posponerse hasta que el hemangioma regrese parcialmente.

También existen referencias sobre máculas telangiectásicas (probablemente hemangiomas en regresión) y malformaciones capilares²²¹ (manchas en vino de Oporto) asociadas a disrafismo espinal pero se piensa que poco probable la asociación de malformaciones capilares de la línea media lumbosacra y cervical (mucho más infrecuente) con disrafismo espinal, si no existen otros signos asociados^{73,212,222-224}.



Figura 19: Angiomas planos en cara y tronco de paciente con aplasia cutis de cuero cabelludo (caso 20).

Además, a nivel de la columna cervical, es importante no confundir las malformaciones capilares que sean posibles marcadores de disrafismo con las muy frecuentes marcas vasculares de nacimiento que pueden aparecer a ese nivel en más del 50% de los neonatos, y que se trata de malformaciones capilares transitorias o no, que se conocen con distintos nombres como nevus de Unna, placa salmón, *nevus flammeus neonatorum*, picadura de cigüeña, o mácula evanescente. Este tipo de lesión no se considera marcadora de disrafismo oculto y no precisa investigaciones complementarias²²².

Recientemente se ha publicado el primer caso de “twin nevus” (en este caso particular se trata de una telangiectasia junto a nevus anémico) como marcador de disrafismo²²⁵.

Fositas, aplasia cutis y cicatrices congénitas

Las fositas (hoyuelos) lumbosacras simples son muy comunes (las fositas simples son posiblemente el defecto congénito cutáneo más frecuente^{226,227}) y raramente conectan con el canal espinal. Las que se localizan a niveles más altos que de la columna lumbo-sacra tienen mayor posibilidad de conectar con el canal medular o de asociarse con disrafismo.

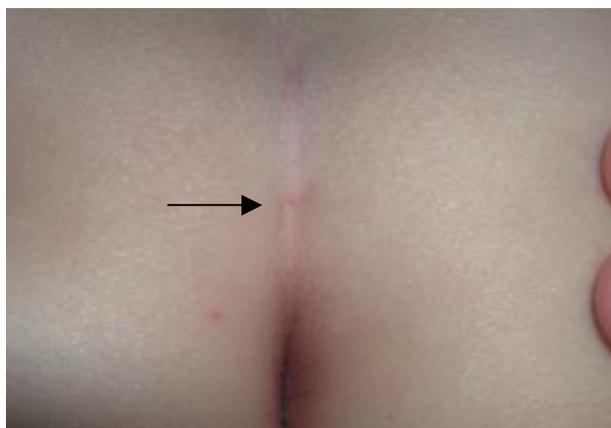


Figura 20: Fosita sacra (paciente no incluido en el estudio).

Se trata de pequeñas áreas de piel redondeadas y deprimidas debido a la fijación de la piel a estructuras óseas o fibrosas subyacentes. Se localizan en la zona sacra y pueden continuarse con una banda fibrosa adherida a la duramadre en el canal raquídeo. Suelen tener una dirección craneal por lo que el hoyuelo se localiza más caudalmente que la zona en la que se localiza la adherencia. No se consideran marcadores de disrafismo²²⁸, excepto cuando son atípicas, en cuyo caso pueden ser un signo de espina bífida oculta. La mayoría de los niños con fositas sacras sobre el surco interglúteo, son normales. Deberían estudiarse solamente los pacientes con fositas profundas, grandes (de más de 0.5 cm.), localizadas en la parte superior del surco interglúteo o por encima de éste (a más de 2.5 cm. del margen del ano), o que asocien otros marcadores cutáneos²²⁹. Las fositas profundas pueden ser, en realidad, senos dérmicos que comuniquen directamente con el canal espinal. Estas lesiones no deben ser exploradas introduciendo fiadores debido al riesgo de infección. Recientemente se ha publicado un caso de hemangioma sacro con un seno dérmico con mucosa entérica, esta particularidad se debería a una herniación del endodermo intestinal a través de la notocorda²³⁰.

La aplasia cutis de la zona lumbosacra es poco frecuente y en dicha localización puede asociar un disrafismo espinal subyacente. Sin embargo existe controversia al respecto, dado que en la mayoría de casos no se realizan estudios histopatológicos que confirmen el diagnóstico exacto, y se piensa que solo tiene validez como marcador si se asocia a otros defectos²¹².

También se han descrito cicatrices congénitas asociadas a disrafismo aunque podría tratarse en realidad de formas de aplasia cutis o de hemangiomas en regresión.

Acrocordones, colas y pseudocolas

Los acrocordones son pequeñas pápulas o nódulos cubiertos de piel y con aspecto sesil o pediculado. Histológicamente están formados por epidermis y dermis.

La cola verdadera humana (cola persistente vestigial, que debería haber desaparecido al final del primer mes de la fase embrionaria) es muy infrecuente y debe diferenciarse de la pseudocola y acrocordones por la presencia de un eje central de tejido graso maduro dividido en dos lóbulos por septos fibrosos, también contiene pequeños vasos, fibras musculares y nerviosas, que permitirían movilidad espontánea o refleja, pero que carece de hueso, cartílago, notocorda y médula espinal. En una revisión de las colas humanas publicadas hasta 1983 se observó que la espina bífida era la anomalía asociada más frecuente²³¹.

La pseudocola se considera un hamartoma compuesto de tejido graso y, a menudo, cartílago.

Clínicamente, todas estas lesiones son difíciles de diferenciar y todas pueden asociar disrafismo espinal. Suelen operarse inmediatamente por motivos estéticos, y por lo tanto antes de poder manifestar los síntomas del disrafismo del que pueden ser marcador. En consecuencia, deben realizarse estudios radiológicos preoperatorios en todos los casos²¹².

Pueden localizarse, además de en el tramo final de la columna, a nivel cervical, aunque este hecho es excepcional²³².

Seno dérmico y quistes

El seno dérmico congénito es un tracto revestido de epitelio, que se inicia en la superficie cutánea y termina en profundidad. En las paredes del tracto pueden estar presentes todas las capas de la piel, glándulas sudoríparas y sebáceas, folículos pilosos y sus productos de excreción. Cuando el tracto llega hasta la fascia sacra y contiene pelos se denomina *sinus pilonidal*. Si se extiende hasta la duramadre se denomina quiste epidérmico. A cualquier nivel del tracto del seno dérmico pueden encontrarse quistes. El quiste epidermoide tiene una pared exclusivamente constituida por las capas epidérmicas. El quiste dermoide tiene todas las capas cutáneas además de anejos^{226,233}.

El *sinus pilonidal* no suele manifestarse antes de la edad adulta y puede ser el resultado de traumas repetidos en personas predispuestas. Es muy infrecuente que estén comunicados con el canal raquídeo o que se acompañen de alteraciones neurológicas, aunque sí ocasionan dolor y molestias por las infecciones repetidas y pueden fistulizarse²²⁶.

Los senos dérmicos pueden asociarse a otras anomalías cutáneas (lipoma, pigmentación, telangiectasia, hipertrichosis localizada) en la piel suprayacente o pasar desapercibidos. Los senos dérmicos se asocian con más frecuencia a quiste epidermoide que a dermoide (2 a 1) y son más prevalentes en el sexo masculino²²⁶.

Lesiones hipo o hiperpigmentadas

Con mucha frecuencia se publican casos con alteración de la pigmentación sobre la línea media, pero pocas veces se detalla con estudios histopatológicos, lo cual dificulta su interpretación. Se supone que en la mayoría de los casos se trata de lentíngines o manchas café con leche²⁰².

Neoplasias

Algunas neoplasias, que en ocasiones se confunden con lipomas, quistes pilonidales, meningoceles o lipomielomeningoceles, se han publicado asociadas a disrafismos. Se trata de casos de teratomas, ependimomas, neurofibromas y hamartomas entre otros²⁰²:

+ Teratomas: Son tumores compuestos por varios tipos celulares representativos de más de una hoja embrionaria. Se localizan sobre todo en las gónadas pero en la infancia son bastante comunes en la región sacro-coxígea. Dado que existe la posibilidad de malignización, deben de ser extirpados lo antes posible. La localización de la lesión puede predecir la posibilidad de malignización de modo que las que se localizan en la parte posterior del sacro son con más frecuencia benignas que las que se localizan en la parte anterior. Pueden ser sólidos o quísticos. Una radiografía puede mostrar calcificaciones en el tumor. Pueden ser palpables a través del recto.

+ Neurofibromas: Existen tres tipos: cutáneos, subcutáneos y plexiformes. Los tipos cutáneo y subcutáneo generalmente no están presentes en la infancia y no asocian disrafismo. Los neurofibromas plexiformes son una combinación de los tipos cutáneo y subcutáneo, generalmente congénitos aunque pueden ser muy sutiles durante la infancia y pasar desapercibidos. En ocasiones solo se detectan por la presencia de una zona hiperpigmentada o con hipertrichosis suprayacente. A la palpación es típico la sensación de tocar un “saco de gusanos”. Pueden llegar a alcanzar tamaños enormes. Los neurofibromas plexiformes son patognomónicos de Neurofibromatosis tipo 1. Los neurofibromas plexiformes de la línea media pueden infiltrar los plexos braquial, lumbar o sacro, envolviendo raíces nerviosas o por medio de un efecto masa comprimir la propia médula, o provocar colapso vertebral o luxación con el consiguiente daño medular. También puede haber consecuencias neurológicas secundarias a cirugía del tumor. La neurofibromatosis tipo 1 también puede producir escoliosis debida a destrucción vertebral por

neurofibromas paravertebrales o displasia congénita vertebral. Hay que tener en cuenta que la presencia de hipertriosis o hiperpigmentación en la línea media de un niño puede ser un marcador de neurofibroma plexiforme y requiere de estudios complementarios para diagnóstico de neurofibromatosis o disrafismos.

+ Ependimomas: Son los tumores gliales más frecuentes de la médula espinal. Sin embargo los ependimomas subcutáneos sacrocoxígeos son lesiones raras que se han asociado con disrafismo. Dado que en esta localización extradural hay un mayor riesgo vascular y drenaje linfático, existe una mayor frecuencia de metástasis.

+ Hamartomas (ver punto 1.5.10.)

+ Nevus: Existe una publicación de un caso de un *Nevus Comedonicus* asociado a raquisquisis sacra oculta y lipoma intradural. Este tipo de nevus es en realidad un hamartoma del infundíbulo folicular lo cual apoya el origen común de las anomalías ecto-mesodérmicas de la piel, hueso y SN de la zona lumbo-sacrocoxígea²³⁴. Sin embargo este mismo caso asociaba una hipertriosis en la zona por lo que no puede asegurarse que una sola de las anomalías sea marcador de disrafismo y puede que deban asociarse para que sean consideradas como tales.

En la siguiente figura se esquematizan algunas de las principales malformaciones previamente comentadas.

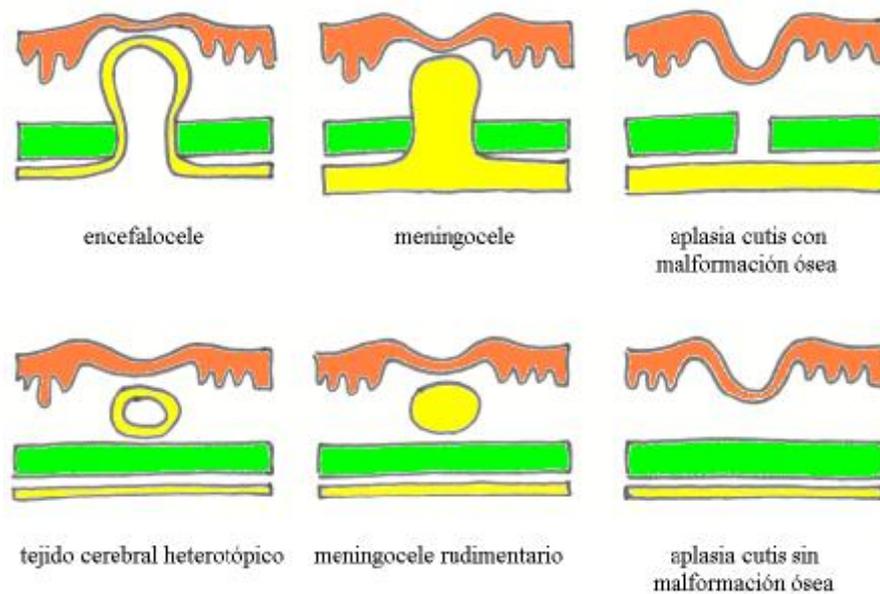


Figura 21: Diversas malformaciones del tubo neural (Modificado de FJ Vicente et al).

En ningún caso debe realizarse únicamente extirpación de las lesiones cutáneas y menos aún sin hacer un estudio previo, no solo por las complicaciones que puede provocar sino que también porque dificultaría un posterior diagnóstico e incluso hace más difíciles y peligrosas las intervenciones posteriores²³⁵.

Hay que tener presente que en ausencia de marcadores cutáneos puede existir una espina bífida oculta²²⁸.

Debe recordarse que estas lesiones cutáneas pueden presentarse aisladas o en combinación con otras y pueden localizarse en cualquier punto de la línea media posterior aunque lo más frecuente es que lo hagan sobre la zona lumbosacra. Normalmente se encuentran adyacentes al disrafismo espinal, pero, al igual que las anomalías óseas, su situación puede no corresponderse exactamente con el nivel segmentario de la lesión intraespinal. Esto se debe en parte al ascenso de la médula en el interior del canal raquídeo desde el periodo embrionario hasta la edad adulta⁴⁸(ver figura 15).

E) EPIDEMIOLOGÍA DEL DISRAFISMO ESPINAL OCULTO

Se considera que un 3% de neonatos sufre malformaciones sistémicas y/o del SNC. De un 5% a un 15% de las consultas neuropediátricas hospitalarias se relacionan con anomalías cerebroespinales. El disrafismo espinal oculto es la malformación espinal más prevalente y la indicación más común para la realización de pruebas de imagen espinales en niños. Un 50 a un 80% de pacientes con disrafismo espinal oculto asocian un signo cutáneo como hoyuelos, senos, mechones, hemangiomas...o lo que es peor, disfunciones motoras, intestinales o urinarias. Sin embargo solamente un 0,34% de los niños con fositas interglúteas asocian disrafismo oculto, mientras que hasta un 46% de los niños con malformación cloacal pueden disrafia oculta. Debido al amplio margen en las prevalencias que se publican, existe una controversia a la hora de decidir en qué casos están indicados los estudios complementarios de imagen²¹⁶.

Se pueden establecer tres grupos de riesgo de disrafismo. Entre los de bajo riesgo estarían las fositas cutáneas y los hijos de madre diabética, con un riesgo de 0,3 a 3,8% de disrafismo. Para algunos autores en este grupo se incluirían todos los defectos menores cuando aparecen no asociados, como lesiones vasculares, hipertriosis, hoyuelos simples, nevus, mancha mongólica... En un grupo intermedio se incluirían los que presentan signos más complejos como placas de cabello, hemangiomas, lipomas o senos dérmicos dorsales pronunciados y malformaciones anorectales bajas o intermedias. Algunos autores también incluyen en este grupo la aplasia cutis y los hamartomas. En este segundo grupo se estima una probabilidad de 27 a 36% de presentar un disrafismo oculto. Por último, un tercer grupo de alto riesgo incluye la presencia de malformaciones anorectales altas, malformaciones cloacales, y extrofia cloacal. En este grupo la probabilidad de disrafismo se estima entre un 44 y un 100%. Algunos autores también incluyen aquí los casos en los que se asocian dos estigmas cualquiera en la línea media lumbosacra, o un solo estigma asociado a alguna sintomatología génito-urinaria o rectal, o gateo anormal o defectos en los pies. También se

incluirían aquellos con un solo estigma pero de los que están muy asociados como por ejemplo el lipoma, seno dérmico y la cola²¹².

Es importante señalar que la incidencia de espina bífida oculta en adultos normales se estima entre el 5% y el 17,3%^{236,237}.

En Europa continental se considera una prevalencia de defectos de fusión del tubo neural (craneoraquisquis y raquisquis) de 11.1/10000. Se aprecian diferencias geográficas de modo que los países europeos con mayor prevalencia son Irlanda y Gales. También hay diferencias raciales (más frecuente en raza blanca en USA), estacionales (en Gran Bretaña es más frecuente en nacidos en primavera y menos en otoño), también es más frecuente en los embarazos gemelares, si existen antecedentes en embarazos previos y en clases socio-económicas desfavorecidas. En la mayoría de países europeos es más frecuente y grave en el sexo femenino. Los estudios sobre la influencia de la edad de los progenitores son contradictorios. Si bien la mayoría no admiten una mayor frecuencia entre los primogénitos, si que parece ser más frecuente entre los embarazos posteriores²⁰⁵.

Uno de los estudios más importantes realizados en España fue el publicado en 1984 por Martínez Frias et al.²³⁸. Estos autores hicieron un estudio epidemiológico descriptivo de las cinco anomalías congénitas del sistema nervioso central más frecuentes: Anencefalia, espina bífida, encefalocele, hidrocefalia y microcefalia. Entre los resultados de dicho estudio destacan datos como que las anomalías con más frecuencia de aparición son la anencefalia y la espina bífida con una incidencia de 0,33 y 0,40 por mil recién nacidos vivos respectivamente. Parece existir un acumulo de casos de espina bífida en verano respecto al invierno que podría deberse a una oscilación de la función endocrina femenina que ocasionaría retrasos en la ovulación en los meses de transición entre estaciones lo cual provocaría una sobremaduración del óvulo y la posibilidad de desarrollarse anormalmente. En este estudio no se observó ninguna variación en la

distribución geográfica entre las 36 provincias españolas. Sin embargo si que se observa una mayor proporción en varones tanto de anencefalia como de espina bífida, al contrario de la mayoría de países en los que se han realizado estudios similares. Existe un incremento en el número de varones anecéfalos o con espina bífida a medida que aumenta la edad gestacional. Este efecto podría deberse a que en las madres de las hembras el acceso de polihidramnios ocurre antes que en las de los varones. La hidrocefalia presenta una edad gestacional semejante en varones y hembras. El encefalocele y la microcefalia presentan dimorfismo sexual en su edad gestacional, que es contrario al que presentan la anencefalia y la espina bífida. Las hembras presentan una gestación más prolongada que los varones en las dos primeras, y al revés en las dos últimas. En cuanto al peso al nacimiento la anencefalia sobre todo y la espina bífida presentaron menor peso que los controles. La hidrocefalia presentó lógicamente un mayor peso. Respecto a la edad de los progenitores se detectó un incremento en la frecuencia de espina bífida en las edades más avanzadas.

F) DIAGNÓSTICO DEL DISRAFISMO ESPINAL OCULTO

En todos los casos es muy importante la realización de una historia clínica y exploración física detalladas^{33,216}:

Deben buscarse marcadores cutáneos en el contexto de una historia clínica y un examen físico completos, particularmente en los niños más mayores. Hay que descartar otras malformaciones congénitas en el paciente o sus familiares, debilidad o dolor en las extremidades, gateo anormal, escoliosis, falta de control de esfínteres, infecciones recurrentes de tracto urinario, meningitis recurrente. Debería realizarse una palpación de las vértebras en busca de defectos y también un examen del recto y los genitales dada la asociación con malformaciones del sistema urogenital. También es importante explorar el surco interglúteo en busca de acrocordones o senos, además el surco debe ser recto y las nalgas simétricas; de no ser así debe pensarse en una masa subyacente como un lipoma o meningocele. Por último también interesa un examen de las extremidades inferiores por si se encuentran cambios tróficos secundarios a daño neural.

Las pruebas diagnósticas complementarias recomendables serían en el grupo de bajo riesgo la ecografía, en el grupo intermedio la RNM o eco y en el de alto riesgo la RNM.

La Ecografía y la RNM tienen mayor sensibilidad y especificidad que las radiografías simples. La sensibilidad de la RNM se estima del 95,6%, la de la Ecografía un 86,5% y la de las radiografías un 80%. La especificidad de la RNM es de un 90,9%, la de la Ecografía de 92,9% y la de las radiografías del 18%²¹⁶.

El uso de la ultrasonografía para el diagnóstico de lesiones de la columna vertebral se ha difundido desde los años ochenta del siglo pasado. Sus indicaciones incluyen: Diagnóstico de lesiones medulares traumáticas, uso intraoperatorio en cirugías de traumatismos y tumores medulares, uso preoperatorio y evolutivo en

pacientes con disrafismos espinales, diagnóstico prenatal y al nacimiento de disrafismos espinales ocultos.

En neurocirugía pediátrica, la ultrasonografía de la columna puede ser realizada debido a la osificación incompleta de los elementos posteriores de las vértebras más caudales, que permite la visualización del contenido del canal vertebral y sus estructuras óseas. Tiene una buena correlación con los resultados de la RNM. Se trata de un examen de fácil y rápida realización, inofensivo pues no requiere sedación, que permite el diagnóstico precozmente y discrimina los pacientes con lesiones del neuroeje.

Los pacientes con sospecha de disrafismo espinal oculto constituyen la principal indicación de los ultrasonidos.

La ultrasonografía de alta resolución puede ayudar a precisar el diagnóstico en casos de sospecha de espina bífida oculta en neonatos y niños antes de la osificación de los arcos posteriores vertebrales. La Resonancia Magnética sería útil para confirmar los hallazgos patológicos de la ultrasonografía o cuando la maduración ósea impida la realización de la misma²³⁹.

Cuanto más pronto se realice el examen, se obtendrá una mejor calidad de imagen, por la menor osificación de los elementos posteriores de la columna. Hasta los 5 meses se considera que la ultrasonografía de alta resolución es una buena técnica de despistaje. A partir de los nueve meses de edad se dificulta mucho el diagnóstico⁵⁵.

La ultrasonografía no substituye a la RNM sino que sirve para seleccionar los pacientes que deberán someterse a la misma³³.

Un estudio comparativo entre Resonancia Magnética en dos planos, como prueba de *screening* rápido en detección de disrafismos ocultos, y la Resonancia

Nuclear Magnética convencional, en tres planos, concluyó que ésta última tiene una mucho más alta especificidad y selectividad por lo que es la más recomendable²⁴⁰.

Un análisis costo-efectividad en niños con disrafismo espinal oculto concluye que la correcta selección de los pacientes y las estrategias diagnósticas pueden aumentar la calidad de vida esperada en dichos pacientes y disminuir el coste de los gastos médicos²⁴¹.

Recientemente, la utilización de TAC tridimensional, está permitiendo la obtención de imágenes espectaculares en raquisquisis²²⁹.

Aunque el diagnóstico definitivo se obtiene tras la cirugía, es imprescindible la realización de pruebas de imagen antes de cualquier medida invasiva.

1.9. TRATAMIENTO

1.9.1. TRATAMIENTO DE LA APLASIA CUTIS NO ASOCIADA A DEFECTOS OSEOS SUBYACENTES

El contraste entre la ausencia de cicatrización de las lesiones *in útero*, con la rapidez de cicatrización espontánea, que ocurre en la mayoría de los casos tras el parto, puede atribuirse a las particularidades de la cicatrización fetal. Se podría explicar por la ausencia de tejido de granulación *in útero* y por el fenómeno de contracción de la herida, que se debe probablemente a la ausencia de miofibroblastos por un efecto inhibitorio directo del líquido amniótico. La disminución cuantitativa o cualitativa de PDGF (*Platelet derived growth factor*) y TGFβ (*Transforming growth factor Beta*) podrían tener relación^{3,165,242-244}.

No debe extirparse ninguna lesión cutánea en la línea media posterior o en las cercanías de la misma hasta que se hayan estudiado las posibles malformaciones subyacentes. En caso de hacerlo podemos enmascarar el diagnóstico precoz de un disrafismo subyacente y con ello permitir que se instauren déficits neurológicos irreversibles⁴⁸.

La mayoría de lesiones cicatrizan espontáneamente desde los bordes dejando una cicatriz suave, amarillenta, y atrófica. Por lo tanto solamente requieren curas para prevenir infecciones y protección frente a traumatismos. Los posibles defectos del cráneo subyacente se resuelven generalmente de forma espontánea durante la infancia. Ocasionalmente ocurre una cicatrización hipertrófica y lesiones lineales de las extremidades pueden dar lugar a contracturas articulares. En la gran mayoría de casos el pronóstico es excelente si se previenen la infección secundaria y los traumatismos.

Mientras que a las pequeñas lesiones se las puede dejar cicatrizar de forma espontánea, algunos autores recomiendan la realización de injertos o colgajos para cubrir los defectos de mayor tamaño, sobre todo cuando afectan la zona del seno sagital^{242,245} y de esa forma evitar posibles complicaciones como la infección o la hemorragia. En casos de grandes defectos óseos pueden realizarse injertos de hueso. Sin embargo algunos autores recomiendan una actitud expectante incluso en las lesiones grandes²⁴² ya que la cicatriz resultante puede ser extirpada con posterioridad; para ello se ha demostrado muy útil la utilización de expansores²⁴⁶.

Entre los tratamientos tópicos descritos en la literatura se encuentran: Mupirocina¹⁶⁶, sulfadiacina argéntica, y apósitos de diferentes tipos¹⁷⁰, entre los que se encuentra *Omiderm* que es un apósito de poliuretano permeable al vapor de agua que, asociado a gasas impregnadas con *xeroform* (tribromofenato de bismuto al 3%) se utilizó con éxito, para tratar una aplasia cutis de cuero cabelludo asociada a defecto craneal subyacente no operable²⁴⁷.

La cicatriz resultante, una vez descartados posibles defectos asociados, y siempre que no sea muy extensa, puede extirparse en uno o varios tiempos, en aquellos pacientes que lo soliciten, por causas cosméticas o por causarles problemas psicológicos. Bajo anestesia local pueden extraerse piezas elípticas o fusiformes de la cicatriz y después realizar una aproximación de los bordes con puntos de sutura. La cicatriz quirúrgica resultante también será alopecica pero de menor tamaño y fácilmente disimulable con el cabello circundante. En los casos de mayor tamaño pueden realizarse colgajos de rotación^{167,248}.

Otra alternativa para reparar defectos de gran tamaño es la combinación de aloinjertos con factor de crecimiento de queratinocitos alogénicos cultivados²⁴⁹.

1.9.2. TRATAMIENTO DE LOS DISRAFISMOS QUE PUEDE ASOCIAR LA APLASIA CUTIS

No existen grandes estudios prospectivos de cohortes que estudien con detalle la historia natural de los pacientes con disrafismo espinal oculto (DEO) ni ensayos clínicos que comparen resultados entre los pacientes intervenidos y aquellos en los que se eligió una actitud conservadora^{55,216}.

Algunos autores piensan que la mitad de los pacientes con disrafismo espinal se volverán sintomáticos a lo largo de su evolución y la otra mitad aproximadamente no lo harán. Por lo tanto la indicación y el momento de la intervención es un tema muy controvertido. Mientras unos autores recomiendan cirugía profiláctica, otros solo la recomiendan cuando comienza a aparecer la sintomatología^{250,251}.

Parece razonable pensar que los individuos adultos afectos deben intervenirse en general tan pronto como aparezca la sintomatología o cuando ésta progrese porque en la mayoría de casos la cirugía solo consigue la estabilización del paciente. En el caso de los niños es prudente demorar la cirugía hasta que aparezca la sintomatología, especialmente en los casos de fijación del *filum terminale (tethered cord)*, para evitar así el riesgo de daños por la cirugía o exacerbación de una aracnoiditis^{250,252}.

La mayoría de los niños con DEO son asintomáticos en el periodo neonatal y los síntomas no empiezan a manifestarse hasta que comienza la deambulación. Las presentaciones clínicas más frecuentes son el retraso de dicha deambulación, retraso en el control de esfínteres, asimetría de las piernas, pies cavos o equinovaros, y dolor de miembros inferiores o espalda.

Los únicos pacientes que mantienen una función vesical normal son aquellos en los que la intervención se lleva a cabo antes de que se haya producido un deterioro de la misma. Cuando ya se han instaurado los déficits neurológicos, la intervención solo consigue detener la progresión de los mismos y muy excepcionalmente que mejoren ligeramente. Esto justificaría el tratamiento quirúrgico con laminectomía, corrección de la malformación y desanclaje de la médula espinal. La intervención debe practicarse precozmente con la finalidad de evitar un posible deterioro neurológico ulterior⁴⁸.

Los casos en los que existe comunicación del Sistema Nervioso con el medio externo, como por ejemplo, los senos, pueden justificar actuaciones quirúrgicas para evitar de este modo complicaciones graves como la meningitis (mortalidad por meningitis del 1 al 12% entre los pacientes con senos dérmicos comunicantes).

Los pacientes muy sintomáticos tienen un alto riesgo de deterioro de tracto urinario superior (15%) y de ellos un 7,5% puede desarrollar una insuficiencia renal terminal en un plazo de 10 años si no se diagnostican a tiempo.

Algunas intervenciones neuroquirúrgicas sobre los disrafismos conllevan el riesgo de lesionar raíces sensitivas o motoras adyacentes, sobre todo las raíces sacras que inervan la vejiga y el intestino. Para minimizar ese riesgo se ha utilizado la monitorización intraoperatoria que incluye técnicas como la captación de potenciales sensoriales aferentes, manometría rectal y de vejiga, electromiografía o potenciales evocados motores. Esto es especialmente útil en la cirugía del filum terminale cuando está adherido, sin embargo, cuando se trata de operar lesiones que afecten el cono medular, el riesgo de lesión iatrogénica es alto a pesar de la monitorización intraoperatoria²¹⁶.

La mayoría de autores está de acuerdo en que deben intervenir los casos de *filum terminale* fijado (*tethered cord*). Sin embargo la tasa de cicatrices

aracnoideas postoperatorias que conllevan la vuelta a la fijación del *filum terminale* es del orden de al menos dos tercios de los pacientes. Además dichas adherencias pueden convertir en muy dificultosas las posibles futuras reintervenciones, aumentando cada vez más las posibilidades de nuevas adherencias^{205,253}.

En los casos que asocian siringomielia, la intervención sobre la misma (existen varios procedimientos como ventriculostomía terminal, shunt teco-peritoneal, shunt siringo-subaracnoideo, siringo-peritoneal o siringo-pleural, y descompresión del *foramen magnum*) y sobre el filum terminale anclado, no siempre evitan una posible progresión de la cavidad incluso años después²⁵⁴. Algunos autores recomiendan intervenir lo antes posible para evitar mayores deterioros, ya que parece ser que existe una correlación entre el tamaño de la cavidad y la presencia de sintomatología²⁵⁵.

Existen diferencias en la sintomatología entre adultos y niños con disrafismo espinal. En general los adultos presentan más frecuentemente dolor y en los niños es más frecuente que en los adultos encontrar disfunciones vesicales. En los niños los síntomas más prominentes son, además de los trastornos de micción, la debilidad muscular y la escoliosis. En los adultos el nivel espinal del defecto es más alto (debido al ascenso de la médula durante el crecimiento) y además en ellos es más frecuente que se desarrollen trastornos degenerativos; todo ello explicaría el hecho de que el dolor sea más habitual que en los niños²⁵⁰. No parece existir correlación entre la duración de la sintomatología y la severidad de los déficits neurológicos, de ahí que se pueda pensar que tales déficits se relacionen más con cambios locales tales como el grado de tracción que con el tipo de malformación espinal²⁵¹.

La aplasia cutis congénita de cuero cabelludo raramente asocia defectos importantes de cierre del cráneo subyacente. Cuando ocurre esto, la mortalidad es elevada (entre un 25% y un 55%) dado el riesgo de meningitis, hemorragias y traumatismos cerebrales. No existe un consenso sobre las medidas a seguir en

estos pacientes, y mientras unos optan por intervenir quirúrgicamente para intentar cerrar el defecto, otros prefieren adoptar medidas conservadoras y esperar a que se cierre por si mismo²⁵⁶.

Es importante señalar que si se elige la vía conservadora, deben utilizarse apósitos húmedos y antibioterapia local y/o sistémica. Las curas, en ocasiones requieren ser realizadas bajo anestesia general y aunque a veces no se llega a conseguir la reparación completa del defecto, si que permiten un sustrato sobre el cual puede prender un injerto posteriormente²⁵⁷. En las curas no debe emplearse Povidona yodada (*Betadine*®) porque puede provocar que se seque la escara y se separe con el consiguiente riesgo de sangrado desde el seno sagital, lo cual tendría muy mal pronóstico. Otro motivo que contraindica el uso de povidona yodada es la posibilidad de absorción de la misma a través del defecto, que se ha relacionado con alteración de la función tiroidea²⁵⁸. Puede utilizarse *Sulfadiazina argéntica*, *Bacitracina* u otros antibióticos tópicos. Además se deben monitorizar los electrolitos puesto que la hiponatremia resultante de las pérdidas por la zona expuesta, puede provocar convulsiones con herniación cerebral²⁵⁹. En la literatura existen muchos ejemplos ,con mejores o peores resultados, tanto de tratamientos conservadores^{107,257,259}, como más agresivos^{256,260}.

Algunos autores recomiendan la cirugía en los defectos mayores de 1 cm.²⁶¹. Si se elige la cirugía, existen varias formas de reparar el defecto. La mayoría de publicaciones recoge la realización de colgajos de rotación complementados con injertos para acabar de cerrar los defectos. Algunos autores sugieren que si se opta por reparar el defecto con colgajos de cuero cabelludo, debería anteriormente cerciorarse de su viabilidad y recomiendan hacer biopsias de la piel circundante²⁶². También hay que tener en cuenta que una vez realizado el injerto, éste va a adherirse al parénquima cerebral subyacente, cosa que dificultará la realización de nuevas reconstrucciones y/o revisiones²⁶². En los casos con síndrome de Adams-Oliver, dada la vascularización anormal de la piel de los pacientes, los colgajos de rotación no son fiables y se recomienda el uso de

injertos²⁶¹. Una posibilidad es la aplicación de injertos de piel directamente sobre la duramadre de forma temporal (aunque hay riesgo de hemorragia al substituirlos por los colgajos definitivos). Recientemente se ha empezado a utilizar piel cultivada del propio paciente para realizar los injertos. En esta técnica se cultivan fibroblastos y queratinocitos del propio paciente, por separado, sobre unas matrices de ácido hialurónico esterificado, que posteriormente se aplican sobre el defecto, sin necesidad de anestesia y con unos días de separación entre ambas²⁵⁸. Otra opción son los colgajos de periostio cubiertos por injertos cutáneos que no garantizan una protección suficientemente sólida, pero que podrían inducir el cierre completo del defecto. También pueden ejecutarse colgajos de rotación cutáneos de forma precoz, la duramadre ausente puede ser reemplazada por duramadre liofilizada (*Liodura*®)^{256,260}.

Los partidarios de los tratamientos conservadores argumentan que la cirugía puede tener complicaciones como hemorragia, meningitis, que puede detener la regeneración natural del tejido óseo, además de los problemas de la zona donante en caso de injerto, el posible daño del tejido cerebral sano, alopecia definitiva, o formación de quistes porencefálicos²⁵⁹.

Otro argumento a favor de las medidas conservadoras es que parece ser que mantiene la inducción dural de la formación de hueso nuevo permitiendo el cierre por segunda intención del defecto. Esta regulación de la osteogénesis por la duramadre se ha demostrado con estudios experimentales en humanos y conejos y parece ser que se debe a un factor de crecimiento soluble producido por la dura. Sin embargo el tratamiento conservador también puede tener complicaciones como meningitis, hiponatremia con convulsiones y herniación cerebral o hemorragias. Además no siempre se regenera suficiente hueso para cubrir el defecto y algunos pacientes acaban necesitando injertos de hueso. En caso de hemorragia se debe abandonar el tratamiento conservador y realizar cirugía urgente²⁵⁹.

También existe desacuerdo en cuanto al manejo de los pacientes que presentan atrapamiento del *filum terminale* (*tethered cord*). Varios estudios han mostrado que el potencial para revertir disfunciones de la neurona motora superior puede ser muy pobre una vez se desarrollen los síntomas neurológicos. Basándose en estas observaciones se preconiza la liberación profiláctica de las médulas atrapadas. Sin embargo algunas publicaciones de pacientes que han permanecido asintomáticos a pesar de no ser intervenidos indican que no todos los pacientes con medula atrapada van a desarrollar el síndrome. Se piensa que el grado de tracción sobre el cono determina la edad de comienzo de los síntomas. Algunos autores sugieren realizar una vigilancia estrecha del paciente y solo operar ante los indicios de comienzo de la sintomatología neurológica²⁶³.

Según Hoffman la intervención quirúrgica precoz en niños con lipomielomeningocele se asocia a un excelente pronóstico mientras que los casos intervenidos en la adolescencia tienen mayor probabilidad de disfunciones permanentes. En pacientes con diastematomelia o *filum terminale fijo* también se ha observado un mejor pronóstico en cuanto al deterioro neurológico y urológico si la intervención no se demora²⁶⁴.

En cualquier caso el manejo terapéutico de los pacientes con aplasia cutis de cuero cabelludo y defectos del tubo neural depende en gran medida de la severidad del caso concreto y va a requerir de la colaboración entre pediatra, dermatólogo, neurocirujano y cirujano plástico.

II. HIPOTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

2.1. HIPOTESIS DE TRABAJO

La presencia de raquisquisis o craniosquisis en pacientes con aplasia cutis congénita, es un hallazgo bien conocido y del que existen numerosos ejemplos en la literatura científica. Sin embargo, es llamativo el hecho de que tales defectos óseos generalmente se localizan, en los casos publicados, justo por debajo de las lesiones cutáneas. La presencia de disrafismos asociada a otros defectos cutáneos de la línea media diferentes de la aplasia cutis también es un hecho bien documentado en casos como la hipertriosis, las fositas, los acrocordones, pseudocolas o colas verdaderas, los lipomas, hemangiomas, cicatrices congénitas, y los quistes dermoides y senos (ver punto 1.8.4.D).

Si tenemos en cuenta los conocimientos sobre embriología humana y la hipótesis de cierre intermitente del tubo neural, parece lógico pensar que podamos encontrar diferentes defectos asociados sobre la línea media, a distintos niveles, tanto en profundidad como a lo largo de la misma línea media, sin que tales defectos necesariamente tengan que localizarse en el mismo punto. Además, estos defectos podrían afectar a cualquiera de las hojas embrionarias.

No hemos encontrado en la literatura ningún caso de aplasia cutis de cuero cabelludo asociado a raquisquisis a distancia, quizá porque las pruebas complementarias se focalizan frecuentemente en la zona del defecto, o porque no se le da valor a la presencia de raquisquisis distales, ya que se consideran “normales” al ser tales defectos de cierre muy comunes en la población adulta.

La observación “casual” en la consulta de dermatología pediátrica de varios casos de aplasia cutis de cuero cabelludo con raquisquisis lumbo-sacra, asociada o no a otros defectos, y la dificultad de clasificar a algunos de estos

pacientes según la clasificación de Frieden, fueron los motivos que nos animaron a iniciar esta investigación.

2.2. OBJETIVOS CONCRETOS

2.2.1. OBJETIVOS PRINCIPALES

1. Estudio descriptivo de los casos diagnosticados en el Servicio de Dermatología del Hospital Clínico Universitario de Valencia entre Septiembre de 1993 y Diciembre de 2004.
2. Análisis estadístico de las posibles asociaciones entre los distintos signos y particularidades clínicas de los pacientes.
3. Valorar si la aplasia cutis puede ser un marcador de defectos de cierre del tubo neural y/o de otros defectos congénitos, especialmente de la línea media, tanto subyacentes como a distancia.

2.2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

4. Plantear un protocolo diagnóstico de aplasia cutis de cuero cabelludo.
5. Caracterización dermatoscópica de esta patología.
6. Proponer una nueva clasificación de la aplasia cutis de cuero cabelludo.

III. PACIENTES Y METODOS

3.1. PACIENTES

Se han revisado los registros del Servicio de Dermatología del Hospital Clínico Universitario de Valencia en los que constaba el diagnóstico de aplasia cutis en la historia clínica. Inicialmente se localizaron quince casos (ocho varones y siete hembras) todos ellos con lesiones congénitas en el cuero cabelludo diagnosticadas de esta enfermedad, entre Septiembre de 1993 y Julio de 1998 (casos del 1 al 15).

Desde Julio de 1998 hasta Diciembre 2004 se han ido incorporando al estudio los nuevos casos que han consultado en nuestra área hasta completar un total de 35 pacientes (15 de sexo femenino y 20 de masculino). Varios pacientes que consultaron entre Enero y Junio de 2005 no han sido incorporados a este trabajo, aunque sus fotografías ayudan a ilustrarlo.

3.2. METODOS

3.2.1. BUSQUEDA BIBLIOGRAFICA

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PUBMED y en la base de datos del Instituto de la Historia de la Ciencia y Documentación López Piñero, hasta Junio de 2005. Además se han consultado otros artículos de interés citados en algunas de las publicaciones y algunos textos importantes de esta especialidad.

Las palabras clave utilizadas para la búsqueda principal fueron: Aplasia cutis, cuero cabelludo, raquisquisis, disrafismo, línea media y piel, solas o en combinación.

Se realizaron otras búsquedas más específicas al profundizar en los diferentes apartados de la tesis.

3.2.2. HISTORIA CLINICA.

Aunque la aplasia cutis puede encontrarse en muchas localizaciones, hemos centrado nuestro estudio en los casos de localización en cuero cabelludo, que por otra parte es la más frecuente. Este ha sido el criterio imprescindible para la inclusión de los pacientes en el estudio.

El protocolo utilizado para la realización ordenada de la historia clínica y para la petición de pruebas complementarias se obtuvo a partir de una modificación del protocolo de Evers de 1995¹³² (ver figura 4 y página siguiente).

PROTOCOLO APLASIA CUTIS.

Fecha: Hospital:

Número de historia:

Número de caso:

Nombre:

Sexo:

Fecha de nacimiento:

Antecedentes personales

Edad de la madre en el embarazo:

Edad del padre en el embarazo:

Medicaciones de la madre durante el embarazo (especialmente ácido fólico, antitiroideos, ac. valproico, vit A, abortivos, alcohol, drogas):

Alteraciones en embarazo y parto:

Varicela o herpes durante el embarazo:

Alteraciones de la placenta:

Embarazo único o múltiple(gemelar...):

Abortos:

Antecedentes familiares

Familiares con lesiones similares:

Otras enfermedades en familiares:

Lesiones cutáneas en cuero cabelludo

Número de lesiones:

Localización en el cuero cabelludo:

Tamaño(diámetro mayor en cm):

Forma, aspecto, superficie, etc:

Tipo (membranosa, atrófica, hipertrófica)

Collarete de pelo (si/no):

Lesiones cutáneas en otras localizaciones:

Anomalías asociadas:

Dientes (aspecto, retraso dentición):

Uñas:

Cutis marmorata(si/no):

Exceso de vello sobre línea media de espalda:

Otras alteraciones de la línea media:

Alteraciones en los miembros (pié plano, etc.):

Alteraciones neurológicas:

Alteraciones cardiacas (si sospecha: valoración cardiológica):

Incontinencia urinaria o nicturia:

Alteraciones oftalmológicas (coloboma, miopía, etc):

Anomalías en orejas, pezones, etc:

Pruebas complementarias

ECO

Rx cráneo y raquis

Rx miembros (si sospecha alteración o existe oncodistrofia):

RNM cerebro-espinal:

Fotografías:

Biopsia (NO HASTA TENER PRUEBAS DE IMAGEN):

Cariotipo:

Dermatoscopia:

Observaciones:

Diagnóstico:

Dado que las pruebas complementarias solicitadas han sido las mismas que se piden, de forma rutinaria, en estos casos, en el Servicio de Dermatología del Hospital Clínico Universitario de Valencia, no se requirió consentimiento informado a los pacientes, excepto para la realización puntual de pruebas de riesgo como biopsias o RNM.

Los resultados de las pruebas complementarias fueron dados por los respectivos especialistas incluyendo radiólogos, neurocirujanos, pediatras, patólogos, cardiólogos, cirujanos generales y plásticos, etc

Las historias clínicas de todos los pacientes del estudio se detallan en el punto 4.1. y sus características más importantes se resumen en las tablas III y IV.

3.2.3. ANATOMIA PATOLOGICA.

Las muestras cutáneas procesadas para el estudio histopatológico fueron fijadas en formol neutro al 10% e incluidas en parafina. Secciones de 4 micrómetros fueron teñidas con hematoxilina eosina. Se realizó un estudio inmunohistoquímico mediante la técnica de avidina-biotina- peroxidasa para estudiar la expresión de la proteína S-100, neurofilamentos y antígeno epitelial de membrana. Brevemente, la peroxidasa endógena fue abolida mediante la incubación en H₂O₂ al 0.3% en metanol absoluto durante 30 min. Los anticuerpos primarios se incubaron durante 45 minutos a temperatura ambiente. Las diluciones y lavados fueron realizados con tampón Tris, pH 7.2. La peroxidasa fue revelada con una solución de diaminobenzidina (0.5 mg/ml) y H₂O₂ (3 microlitros/ml). Se realizó contraste con hematoxilina, y se deshidrataron las secciones mediante una serie decreciente de alcoholes, seguidos de xilol, y montaje con Permount. El producto del revelado, de color marrón, fue fotografiado en un fotomicroscopio Leitz Laborlux 11.

3.2.4. DERMATOSCOPIA

Se ha utilizado un dispositivo de dermatoscopia digitalizada Fotofinder ® (Teachscreen).

Todas la imágenes se obtuvieron por transiluminación con una ampliación 20 X y utilizando como medio de inmersión una mezcla al 50% de agua y alcohol de 96°.

3.2.5. ANALISIS ESTADISTICO

El estudio se ha enfocado como análisis de serie de casos. Se han distinguido dos apartados. En el primero, de carácter descriptivo, se han resumido cada una de las variables y se presentan diferenciadas por sexo; para las variables categóricas se han calculado los porcentajes, y para las variables cuantitativas la media aritmética.

En el segundo apartado se valoran posibles asociaciones entre las variables de interés mediante análisis bivariante. En el caso de variables categóricas, para la comparación de frecuencias de tablas 2 x 2 o tablas n x m, se ha aplicado el test de Chi cuadrado de homogeneidad. Cuando se analizaron variables dicotómicas se aplicó el test de Fisher si fue necesario y se han calculado las *odds ratio* como medida de asociación. En el caso de que las características de las variables lo permitieron y ofrecía interés clínico, algunas variables se trataron como ordinales y se calculó el test de Chi cuadrado de tendencia de proporciones. Para la comparación de medias de variables cuantitativas (edad de los padres por ejemplo) en distintos grupos se ha aplicado el ANOVA de un factor.

Se han presentado los valores p de significación estadística, de manera que se han identificado aquellas variables con mayor relación estadística que pudieran ser de utilidad en un eventual análisis multivariable en el futuro, con un grupo de

pacientes más numeroso. Habitualmente se considera al nivel de significación estadístico con un error alfa igual o inferior a 0.05, pero, dado el tamaño de la muestra, se han considerado y se resaltan como “marginamente significativos” valores p ligeramente superiores, que a la luz de los resultados pudieran tener interés.

El análisis se ha realizado siguiendo una secuencia de emparejamiento de variables dos a dos para presentar la asociación que pudiera haber entre todas las variables incluidas en el estudio. De los resultados se han seleccionado las tablas de distribución de las variables que tuvieron mayor interés y asociación. También se resumen todos los valores p en una única tabla conjunta. Ciertas variables cuantitativas fueron categorizadas de forma conveniente para facilitar el análisis y la representación de la distribución gráfica por las categorías establecidas.

Los datos fueron grabados en el módulo de base de datos de Epi Info y posteriormente exportados a SPSS. En los cálculos estadísticos y la confección de gráficos se han utilizado los programas informáticos Epi Info versión 6.04 y SPSS versión 10.0.

IV. RESULTADOS

4.1. DESCRIPCION DE LOS CASOS DEL ESTUDIO

Se detallan a continuación las historias clínicas de los pacientes del estudio y se hacen comentarios sobre los puntos más interesantes de cada caso.

Se ha intentado en todos los casos dar el diagnóstico siguiendo la clasificación por grupos de Frieden. Esta clasificación no siempre resulta fácil de aplicar porque muchas veces los pacientes presentan características de más de un grupo a la vez, al no ser éstos excluyentes, porque no han sido completamente estudiados y carecemos de parte de la información, porque encontramos pacientes con signos no recogidos previamente en la literatura, o porque se trata de formas incompletas de un síndrome, etc. En aquellos casos en los que hemos tenido dudas a la hora de clasificar a los pacientes, se ha razonado el diagnóstico tras la descripción de cada caso.

Debido a la falta de precisión de esta clasificación, los resultados del análisis respecto a la misma, que se exponen en los apartados siguientes, deben ser interpretados con cautela.

Hemos introducido además una “nueva” forma de clasificar los pacientes con un criterio morfológico (según el aspecto clínico de la aplasia cutis: Membranosa, atrófica o hipertrófica), que resulta más fácil de aplicar que los grupos de Frieden, y que también se ha analizado para comprobar su utilidad de una forma objetiva.

PACIENTE 1 : RGB. Año de nacimiento: 1992. Año de inclusión: 1997.

Niña de 14 meses de edad en el momento del diagnóstico.

El embarazo y parto fueron normales, sin antecedentes de toma de medicación sospechosa (vitaminas, calcio, hierro). Su madre tenía 26 años en el momento del embarazo y su padre 32. Parece ser que la madre tuvo un aborto previo. La paciente no tenía otros hermanos.



Figura 22: Aplasia cutis en cuero cabelludo. Figura 23: raquisquisis L5-S1 (caso 1).

Presentaba desde el nacimiento una gran lesión, a lo largo de la sutura sagital, de 15 x 4 cm. (60 cm²). Se trataba de una placa de aspecto atrófico, con piel fina, lisa y blanquecina, con escasos pelos, adherida a la calota, difícil de pellizcar y transparente, que permitía observar los vasos sanguíneos a su través. Durante la etapa neonatal era más eritematosa y con el tiempo se había ido haciendo más blanquecina y abollonada en algunas zonas. No estaba ni había estado rodeada de collarete de pelo. No se apreciaban molestias subjetivas ni tenía lesiones en otras localizaciones. Su padre tenía también una lesión similar desde el nacimiento.

Presentaba un *cutis marmorata* acentuado tras el baño y estaba en estudio por neumonías de repetición (se descartó fibrosis quística e inmunodeficiencias aunque la paciente tuvo un déficit transitorio de Ig A).

Se solicitaron radiografías de cráneo y raquis (realizadas a los 6 años de edad) que demostraron la presencia de raquisquisis a nivel L5-S1, siendo el resto de la

exploración normal. Posteriormente se realizó una RNM cerebral y de raquis (a los 7 años de edad) que resultó normal.

Cariotipo normal.

La biopsia mostraba una fibrosis dérmica con colágeno en haces paralelos a la superficie, con muy escasas células inflamatorias mononucleares en la dermis superficial, y epidermis con discreta papilomatosis sin otras alteraciones significativas.

No se dio ningún tratamiento y se revisó anualmente hasta 1999.

Diagnóstico: Aplasia cutis congénita de cuero cabelludo, atrófica, Grupo 1, con raquisquisis de L5-S1 a distancia. Posiblemente de herencia Autosómica Dominante.

PACIENTE 2 : CGC. Año de nacimiento: 1961. Año de inclusión: 1998.

Era el padre de la paciente número 1.

Se trataba de un varón que tenía 36 años en el momento de la consulta. Desconocía los antecedentes de su embarazo y parto pero refería que la edad de su madre era de 23 años y la de su padre de 33. Tenía solo una hermana sin patología de interés y no tenía otros antecedentes familiares.



Figura 24: Aplasia cutis en cuero cabelludo en hija y padre (A la izquierda caso 1 y a la derecha caso 2).

Presentaba una lesión en cuero cabelludo, desde el nacimiento, sobre la sutura sagital, asintomática, similar a la de su hija, de 11 X 3 cm. (33 cm²) aproximadamente de tamaño, con piel blanca, nacarada, de aspecto atrófico, adherida a la calota, con escasos pelos, y con algunas zonas abollonadas. Parece ser que al nacimiento era más abultada y eritematosa. No asociaba collarete de pelo. No tenía lesiones similares en otras localizaciones y el resto de la exploración física fue normal salvo por asociar un *cutis marmorata* y pies planos. En la radiografía de raquis no se observó alteración en los arcos posteriores, únicamente se observó ligera escoliosis de doble curva. En la radiografía de cráneo existía una radiotransparencia en situación frontal o parietal izquierda sugestiva de corresponder a impronta vascular o alteración en las partes blandas de dicha zona. En la RNM cerebral se observó una alteración de intensidad de la señal en la sustancia blanca peritrial bilateral y focos hiperintensos en la secuencia FLAIR compatibles con lesiones desmielinizantes. Tras administración de contraste no se evidenció captación patológica del mismo por las lesiones. No se evidenciaron otras alteraciones morfológicas ni de intensidad de señal significativas en parénquima cerebral, cerebeloso ni troncoencefálico. La línea media estaba centrada y el tamaño ventricular era normal. La RNM cervical, dorsal y lumbar demostró una ligera escoliosis cérvicodorsal sin otros hallazgos patológicos.

El cariotipo era normal.

Se realizó una biopsia (ver figura 25).

No solicitó tratamiento. Se remitió al paciente al Servicio de Neurología para valoración de los focos desmielinizantes cerebrales pero no acudió a la visita y no se ha revisado desde 1999.

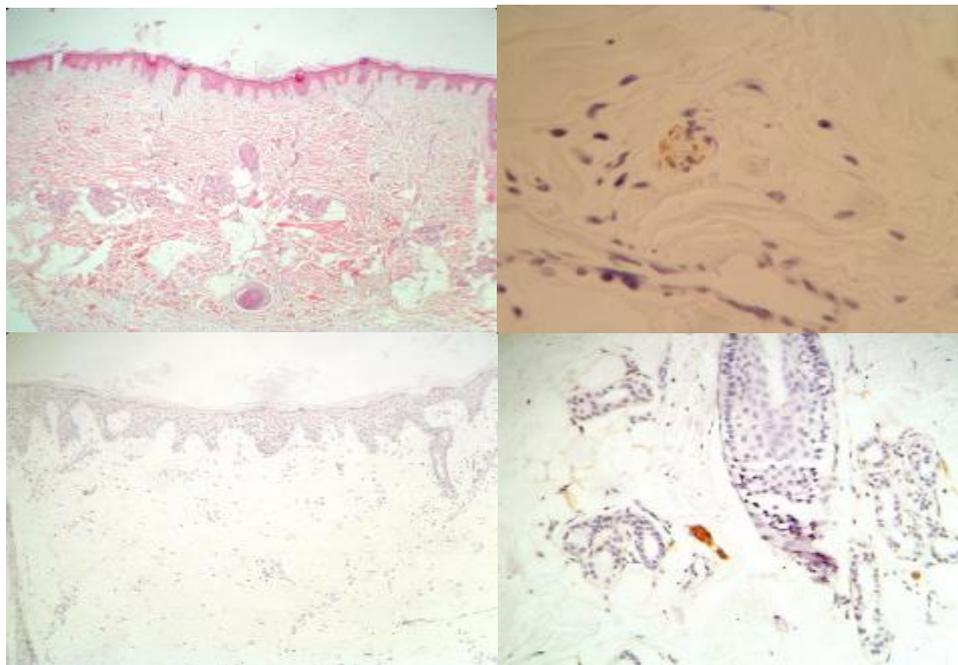


Figura 25: Histopatología caso 2: HE: Visión panorámica (30X) en la que se aprecia una retracción de la superficie epidérmica y una fibrosis colágena dérmica en haces gruesos paralelos a la superficie. NF: Inmunohistoquímica para neurofilamentos, en la que se identifican los axones de un nervio de pequeño calibre (puntos marrones) (400X). Visión panorámica de la inmunohistoquímica para la proteína S-100 (que marca células de Schwann), y que a este aumento (40X) no muestra inmunotinción, lo que prueba de la escasez de estructuras neurales que contengan células de Schwann. Finalmente un detalle (250X) de un nervio perianaxial positivo, como control de la técnica en esta misma biopsia.

Diagnóstico: Aplasia cutis congénita de cuero cabelludo, atrófica, Grupo 1, asociada a escoliosis y lesiones desmielinizantes cerebrales. Posiblemente de herencia Autosómica Dominante.

Comentarios: Aunque los casos 1 y 2 han sido clasificados como Grupo 1 de Frieden, debe tenerse en cuenta que las características de las lesiones cutáneas, la herencia y la presencia de cutis marmorata podrían ser indicadores de una forma incompleta de síndrome de Adams-Oliver. No hemos considerado la presencia de

pies planos en el padre como una malformación de miembros suficiente para dar este diagnóstico.

PACIENTE 3 : CSF . Año de nacimiento: 1992. Año de inclusión: 1998.

Niño de 4 años de edad nacido en 1992 tras parto normal pero provocado por retraso. Su madre tenía 23 años y su padre 35. Durante el embarazo la madre había estado recibiendo tratamiento con Rifaldín® (Rifampicina), Cemidón® (Isoniacida) y otra medicación que no recuerda pero que también era para tratar la tuberculosis. Entre los antecedentes de la madre destacaba psoriasis. Tenía un hermano sin lesiones y no había otros antecedentes familiares.

Presentaba desde el nacimiento una placa triangular en el vértex, de 1.5 x 2.5 cm. (1.87 cm²), de tacto fibroso y sin cabellos, pero que los primeros días había tenido un aspecto transparente eritematoso y blando al tacto. La lesión se rodeaba de un collarite de pelo más grueso y rizado alrededor.

Presentaba varios nevus congénitos pero ninguno de ellos en relación con la lesión de aplasia cutis ni sobre la línea media (Se extirpó uno de ellos localizado en la nalga izquierda con resultado tras tinción con hematoxilina - eosina de nevus melanocítico de la unión). Los otros nevus congénitos estaban localizados en la cabeza (frontal derecho) y cara interna de muslo derecho respectivamente y crecían de forma proporcional al crecimiento del paciente. Resto de exploración física sin interés.

El motivo de consulta no era el diagnóstico de la lesión de cuero cabelludo sino que había sido remitido por su pediatra para valoración de los nevus. Estaba asintomático.

Se solicitaron radiografías de cráneo y raquis. El cráneo era normal pero en la radiografía de raquis (realizada a los 4 años de edad) se observó una ausencia de fusión total posterior en L5 y S1. La RNM cerebral era normal pero en la RNM de raquis (realizada a los 7 años de edad) se apreciaba una raquisquisis sacra.



Figura 26: Aplasia cutis de cuero cabelludo y raquisquisis L5-S1 (caso 3).

El cariotipo era normal.

En la biopsia se observó atrofia epidérmica con esclerosis dérmica subyacente con pérdida de anejos cutáneos.

Diagnóstico: Aplasia cutis congénita de cuero cabelludo, membranosa, con collarete, Grupo 1, con raquisquisis de L5-S1 a distancia.

En la actualidad está sin tratamiento y se revisa anualmente.

Comentarios: Se trata de un caso esporádico en el que llama la atención el antecedente de toma de medicación anti tuberculosa durante el embarazo. Sin embargo esta medicación no se ha relacionado con anterioridad con la aparición de aplasia cutis ni con disrafismos.

PACIENTE 4 : AMS. Año de nacimiento: 1991. Año de inclusión: 1999.

Niña de 4 años, nacida en 1991, sin antecedentes familiares ni personales de interés. Su madre refirió haber tomado Almax® (almagato) como antiácido durante el embarazo y Cariban® (Doxilamina y piridoxina) como antiemético. En el embarazo su madre tenía 27 años y su padre 26. El parto fue asistido con ventosa. Tenía una hermana menor sana.

Presentó en el nacimiento una lesión en el vértex que su madre definió “como una quemadura”, que curó dejando la lesión que se observa en la actualidad, y que consistía en una placa alopecica blanquecina redondeada de 1 cm. de diámetro (0.78 cm²) con disposición tangencial de los pelos de alrededor. La placa contenía un elemento papuloso central que según la madre se volvía rosado en ocasiones y se erosionaba dejando una costra, que la madre trata con pomada de mupirocina por prescripción de su dermatólogo de zona. Le dolía a la presión y el aspecto era cicatricial.



Figura 27: Aplasia cutis de cuero cabelludo (caso 4).

No asociaba anomalías evidentes en ninguna otra zona. Su madre refirió que la niña había tenido un ligero retraso en la aparición de la dentición (incisivos inferiores a los 10 meses).

Se solicitaron radiografías de cráneo y raquis (a los 5 años de edad) en las que no se observaron alteraciones salvo un defecto de cierre de S1. La presencia de raquisquisis y collarete fueron los motivos por los que decidimos solicitar una RNM cerebral (a los 5 años) y de raquis (a los 8 años) que resultaron normales.

No se hizo biopsia.

Cariotipo normal.

Dejó de acudir a revisiones en 1999.

Diagnóstico: Aplasia cutis congénita de cuero cabelludo, membranosa, con collarete, Grupo 1, y con raquisquisis de S1 a distancia.

PACIENTE 5 : APG. Año de nacimiento: 1976. Año de inclusión: 1997.

Varón de 20 años, nacido en 1976, tras embarazo y parto normales. La edad de sus padres en el embarazo era de 25 años. Sin antecedentes personales de interés, tenía una hermana con lesiones similares.

Solicitó que le extirpásemos, por motivos estéticos, una lesión consistente en una placa de 4 cm., constituida por varias formaciones nodulares confluyentes, duras al tacto, de color blanquecino, con formas desiguales, algunas de ellas ovaladas, dando un aspecto abollonado e hipertrófico, delimitadas por un collarete de pelos algo más duros según el paciente, y localizadas sobre el vértex, extendiéndose sobre el parietal izquierdo. Junto a esta lesión tenía un elemento similar de 1.5 cm. de diámetro, ligeramente ovalado, con el eje mayor dispuesto en paralelo a los nódulos que constituían la lesión más grande, y separado de ésta por una fina franja de pelos duros. Algo más separada de las anteriores y con una localización sobre la sutura sagital, presentaba otra lesión semejante, individual, ovalada, de 1.5 cm. de diámetro, con su eje mayor más o menos dispuesto sobre la sutura, y también rodeada de un collarete de pelo duro. En total el defecto ocupaba unos 14 cm². Era asintomático.

No tenía ninguna otra alteración de interés.

La impresión diagnóstica inicial fue de aplasia cutis o hamartoma.

Se solicitó una radiografía de cráneo, que fue normal y del raquis (a los 21 años de edad), en la que apareció una raquisquisis en S1. También se realizó una RNM cerebral y de raquis que resultó normal.



Figura 28: Aplasia cutis (caso 5).



Figura 29: Raquisquisis S1 (caso 5).

En la biopsia se apreciaba una epidermis normal que asentaba sobre una dermis escasamente celular con aumento de colágena y respecto a la dermis normal adyacente (ver figura 30).

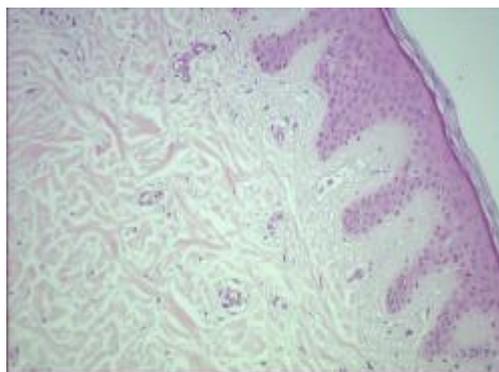


Figura 30: Histopatología caso 5: HE.

Diagnóstico: Aplasia cutis congénita de cuero cabelludo, hipertrófica, con collarete, Grupo 1, con raquisquisis de S1 a distancia. Posiblemente Autosómica Dominante.

El paciente estaba pendiente de la exéresis completa de la lesión y no se le ha vuelto a revisar desde 1999.

PACIENTE 6 : MPG. Año de nacimiento: 1980. Año de inclusión: 1999.

Es la hermana del paciente número 5.

Se trataba de una mujer de 18 años en el momento de la consulta, sin antecedentes personales de interés, salvo miopía, nacida tras un embarazo y parto normales, y que tenía un hermano con lesiones similares. Sus padres tenían 29 años en su embarazo y desconoce si su madre tomó alguna medicación durante el mismo.

Presentaba una lesión alopecica de 5 X 3 cm. de diámetro, localizada en vértex, congénita, constituida por tres elementos nodulares, uno de ellos de 2 cm. y los otros dos de 1 cm. cada uno (en total abarcaba unos 6,3 cm²) La piel que los recubría era lisa, blanquecina-anaranjada y de aspecto abollonado. La lesión estaba bien delimitada y se rodeaba de un collarite de pelo más duro e irregular que el resto del cabello de la paciente. Era asintomática y no producía a la paciente tanta preocupación estética como a su hermano.



Figura 31: Aplasia cutis (caso 6).

En el resto de la exploración destacó la persistencia de los caninos superiores de leche.

En el estudio radiográfico (a los 19 años de edad) no se observaron alteraciones craneales pero presentaba una ausencia de fusión completa posterior de S1 que parecía corresponder a la fusión distal entre la lámina derecha y la apófisis espinosa. La apófisis transversa izquierda de L5 presentaba morfología sacra articulándose con el ala sacra correspondiente. También presentaba una ligera escoliosis izquierda.

La RNM cerebral y de raquis detectó una imagen compatible con granuloma por colesterol en la punta del peñasco izquierdo y una imagen de aspecto quístico intramedular a nivel de C7-D1 hiperintensa en las secuencias potenciadas en T2 e hipointensa en las secuencias potenciadas en T1 compatible con hidrosiringomielia. También se detectó una pequeña herniación intraesponjosa en los platillos vertebrales superior e inferior L1-L2.

Se hizo una interconsulta al servicio de neurocirugía donde controlan la evolución de la hidrosiringomielia que por el momento es asintomática. Una segunda RNM cervico-dorsal (a los 20 años de edad) no ha demostrado progresión de la hidrosiringomielia.

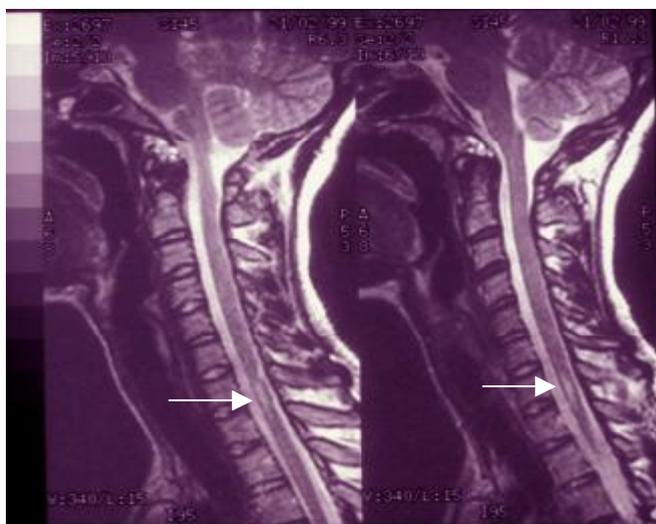


Figura 32: RNM raquis cervical: Hidrosiringomielia (caso 6).

Las biopsias tomadas de la lesión demostraron una fibrosis colágena dérmica marcada, con ausencia de anejos cutáneos (se ha extirpado la lesión completamente en tres tiempos).

El cariotipo fue normal.

Diagnóstico: Aplasia cutis congénita de cuero cabelludo, hipertrófica con collarete, Grupo 1, asociada a raquisquisis S1 e hidrosiringomielia asintomática C7-D1. Posiblemente Autosómica Dominante.

Comentarios: La presencia de defectos espinales se considera como Grupo 4 de Frieden cuando éstos se localizan justo por debajo de la aplasia cutis. En este caso,

y en general en todos los casos de este estudio donde hemos detectado raquisquisis o alteraciones medulares a distancia del la lesión del cuero cabelludo, hemos clasificado a los pacientes en el Grupo 1 pero señalando esta peculiaridad.

PACIENTE 7 : JSS. Año de nacimiento: 1959. Año de inclusión: 1998.

Varón de 35 años. La edad de su madre era de 31 años y la de su padre de 32. Desconocía si su madre tomó medicación en el embarazo. Sin antecedentes personales ni familiares de interés. Presentaba desde el nacimiento una placa redondeada alopecica de 4 cm. de diámetro (área de 12,56 cm²) en la zona occipital, asintomática, del color de la piel normal, pero de superficie mamelonada cerebriforme, con aspecto hipertrófico. No había alteración alguna de los pelos que la rodeaban. No asociaba otras alteraciones.

Solicitaba exéresis .



Figura 33: Aplasia cutis, craniosquisis y raquisquisis S1 (caso 7).

En la radiografía de cráneo se apreció una lesión blástica o calcificación en íntimo contacto con la tabla externa sin afectarla y con signos de benignidad. En la radiografía de raquis se detectó una raquisquisis leve de S1.

El TAC cerebral apreció una lesión hiperdensa con calcificaciones redondeadas que recuerdan flebolitos, de 4 cm. de diámetro máximo, localizada en piel y tejido celular subcutáneo de área central y paracentral derecha de la región occipital. En la zona donde presentaba mayor tamaño se mostraba separada por un plano graso de clivaje de los planos musculares profundos, y en ningún momento proyectaba continuidad con estructuras intracraneales, intra o extraaxiales. Se observó un defecto óseo de fusión occipital en línea media cercana a la lesión. El carácter

hiperdenso en vacío de la lesión así como las características de las calcificaciones en ella contenidas sugirieron al radiólogo que pudiera tratarse de un hemangioma de partes blandas.

Como nos planteaba el diagnóstico diferencial con un hamartoma, se hizo biopsia de un borde de la lesión que mostró fibrosis colágena dérmica compatible con el diagnóstico de aplasia cutis.

No se hizo cariotipo.

Diagnóstico: Aplasia cutis congénita de cuero cabelludo, hipertrófica, Grupo 1, asociada defecto óseo occipital subyacente y raquisquisis de S1.

Comentarios: La afectación de la calota, que puede extenderse incluso a duramadre o meninges, por debajo de la lesión de aplasia cutis, se considera Grupo 1 de Frieden.

PACIENTE 8: ACQ . Año de nacimiento: 1996. Año de inclusión: 1997.

Niña de 4 meses, sin antecedentes personales ni familiares de interés que presentaba, en zona occipital, una gran malformación capilar en cuyo centro podía observarse una lesión redondeada, de 0.5 cm, (0.78 cm²) de aspecto cicatricial atrófico y rodeada de un mechón de cabello. La paciente no tenía otras alteraciones visibles y la lesión parecía asintomática.



Figura 34: Mechón asociado a aplasia cutis y malformación capilar (caso 8).

Dada la corta edad de la paciente no se realizaron pruebas complementarias en la primera vivita y la paciente no ha seguido acudiendo a las revisiones recomendadas, por lo que desconocemos su evolución.

Diagnóstico: Aplasia cutis congénita de cuero cabelludo, membranosa, con mechón, Grupo I, asociada a malformación capilar.

Comentarios: La mayoría de autores no considera a las malformaciones capilares como marcador de defectos subyacentes pero sí cuando se asocian a otros defectos de la línea media y especialmente cuando aparece el signo del collarete (o mechón).

PACIENTE 9 : TFG . Año de nacimiento: 1982. Año de inclusión: 1998.

Mujer de 15 años, nacida tras embarazo y parto normales. La edad de su madre era 27 años y la de su padre 29. Su madre tomó antieméticos durante el embarazo. Entre los antecedentes familiares destacaba que su madre era asmática y diabética. Presentaba una lesión, en vértex, algo lateralizada a la derecha, de 1.5 X 1.2 cm. (1,76 cm²) de tamaño, estrellada, de superficie lisa y brillante, de aspecto cicatricial atrófico, coloración anaranjada y asintomática. El pelo que la rodeaba era normal. Cuando nació, la lesión estaba cubierta por una serocostra.

Tenía escoliosis, un déficit de Ig A y estaba tratándose un acné localizado en la espalda. A la exploración física se descubrieron múltiples pequeñas cicatrices queloideas sobre lesiones de varicela y una ligera xerosis generalizada. Sufría migrañas con frecuencia y era miope.



Figura 35: Aplasia cutis (caso 9).

Las radiografías de cráneo y raquis así como la RNM cerebral fueron normales. En la RNM de raquis (realizada a los 17 años) solamente destacó una posible hernia discal en el nivel T6-T7.

En la biopsia se apreció un engrosamiento fibroso de la dermis papilar y reticular, que se extendía al tejido celular subcutáneo. Se acompañaba de una desaparición de anejos cutáneos y de un muy discreto infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario perivascular. La epidermis suprayacente mostraba un ligero adelgazamiento, con alargamiento de las crestas interpapilares.



Figura 36: Histopatología caso 9: HE: 100X: Muestra cutánea de superficie centralmente deprimida. Detalle de la dermis reticular con haces colágenos paralelos a la superficie y sin anexos. 40X: En este caso en vecindad al tejido subcutáneo existe una proliferación de nervios periféricos de tipo neuroma traumático.

100X: Detalle de la imagen anterior.

El cariotipo fue normal.

El defecto se ha extirpado por completo y la histopatología de esta pieza mostró pérdida de anejos cutáneos, fibrosis con colagenización y escasos componentes inflamatorios.

Diagnostico: Aplasia cutis congénita de cuero cabelludo, membranosa, Grupo1.

PACIENTE 10: ESS. Año de nacimiento: 1980. Año de inclusión: 1997.

Varón de 16 años. Su madre tenía 20 años y su padre 23. Destacaba el antecedente de un hermano fallecido a los 5 meses de una cardiopatía congénita. Tenía dos lesiones redondeadas, de 1 cm. cada una (área total de 1,57 cm²), desde el nacimiento, en vértex, consistentes en placas de alopecia con piel hipertrófica y collarete de pelos duros tangenciales al borde de las placas y formando un remolino. Eran asintomáticas (ver figuras 18 y 37).

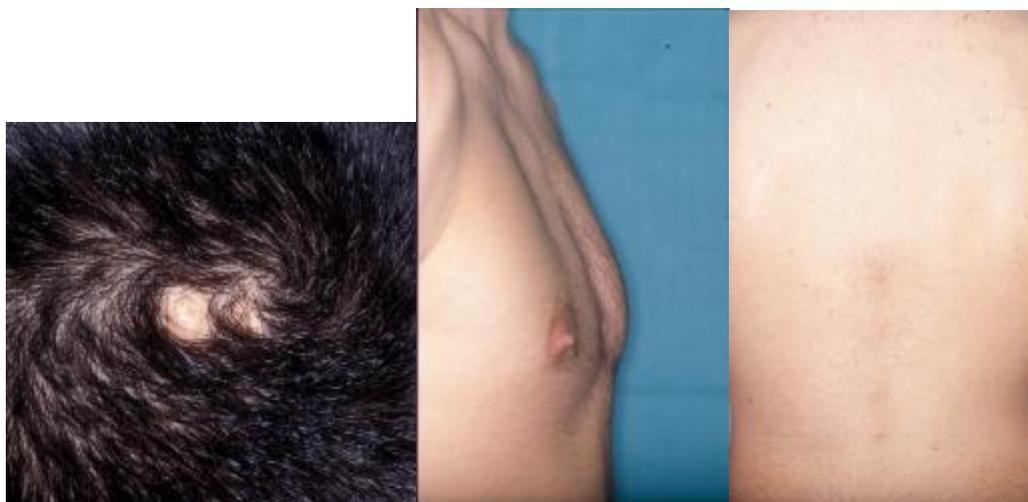


Figura 37: Aplasia cutis, deformidad torácica e hipertrichosis en la línea media (caso 10).

Además el paciente asociaba escoliosis, una deformidad de la caja torácica, y una mácula pigmentada en zona lumbar sobre la línea media y con pelos hipertróficos.

También tenía varios nevus melanocíticos congénitos en tronco.

Se le realizó una RNM cerebral y de raquis con normalidad de las estructuras encefálicas, osteodiscales y el cono medular.

No se dispone de radiografías de cráneo ni de raquis.

No se hizo cariotipo.

El paciente no ha vuelto a revisiones por lo que se desconoce su evolución.

Diagnóstico: Aplasia cutis congénita de cuero cabelludo, membranosa, con collarete, Grupo 1.

Comentarios: La deformidad torácica que presentaba el paciente podría considerarse como secundaria a la escoliosis, y la escoliosis no se ha considerado hasta el momento como un defecto relacionado con la aplasia cutis. La presencia de hipertrichosis en la línea media dorsal en las razas mediterráneas tampoco se considera marcador de otros defectos de la línea media salvo en casos particulares. El antecedente de cardiopatía congénita en su hermano nos hace sospechar que pueda tratarse de una forma no esporádica.

PACIENTE 11: EMA. Año de nacimiento: 1992. Año de inclusión: 1998.

Varón de 6 años de edad nacido tras parto provocado por ser meconial. Su madre tenía 18 años y su padre 21. Sin antecedentes familiares de interés. Tenía un hermano menor con un hemangioma. Presentaba desde el nacimiento una lesión localizada en lado derecho del vértex, redondeada de 1.5 cm. de diámetro (área de 1.76 cm²), lisa, con aspecto de piel en papel de fumar arrugándose con facilidad, de color ocre, alopecica, y con una zona azulada central algo más deprimida. La lesión se rodeaba de un collarete de pelos hipertróficos.



Figura 38: Aplasia cutis (caso 11).

Al nacimiento presentó abundante lanugo que había desaparecido pero se observaba un exceso de vello en la línea media de la espalda cubriendo la zona de la columna vertebral. Tenía un paladar ojival, con dentición normal y un aumento

de la separación anormal entre los pezones. A la exploración se observó una mancha café con leche única en zona inguinal izquierda y un nevus congénito entre los dedos anular y meñique de la mano izquierda (extirpado en Junio de 1998). A la edad de 6 años persistía la nicturia, que desapareció posteriormente. Se realizaron radiografías de cráneo, raquis y miembros donde solamente se observó un retraso en la maduración ósea. La RNM cerebral y de raquis fueron normales. El cariotipo fue normal.

La madre del paciente rechazó la biopsia.

Diagnóstico: Aplasia cutis congénita de cuero cabelludo, membranosa, con collarete, asociada a hipertrichosis de la línea media posterior, paladar ojival y nicturia. Grupo 1.

Comentarios: Algunas alteraciones del desarrollo maxilofacial como paladar hendido y labio leporino se incluyen en el Grupo 1 de Frieden, como suponemos también ocurre con el paladar ojival. La persistencia de la nicturia es un motivo más que suficiente para la solicitud de pruebas de imagen de raquis en los pacientes con aplasia cutis dada la posibilidad de síndrome urológico por disrafismo espinal.

PACIENTE 12: IMM. Año de nacimiento: 1985. Año de inclusión: 1998.

Varón de 12 años, nacido tras embarazo y parto sin incidencias de interés. Su madre tenía 22 años y su padre 27. No tenía antecedentes familiares ni personales de interés.

Consultó por presentar desde el nacimiento una lesión alopecica ovalada de 4 X 1cm. (unos 4 cm²) en zona fronto-parietal de aspecto atrófico, lisa y brillante. Sin collarete de pelo.

Las radiografías de cráneo y raquis y la RNM cerebral fueron normales.

El cariotipo fue normal.

No se realizó biopsia por rechazo del paciente.

Diagnóstico: Aplasia cutis de cuero cabelludo, membranosa, Grupo 1.

PACIENTE 13: RAV. Año de nacimiento: 1987. Año de inclusión: 1998.

Niña de 10 años de edad que habíamos estado siguiendo desde los 3 meses. Nació de un embarazo gemelar. La paciente nació en segundo lugar, con presentación podálica, vía vaginal. Su madre tenía 28 años y su padre 30. Su hermana no tenía patología de interés. Tenía otro hermano varón mayor sin lesiones.

Desde el nacimiento presentaba tres lesiones localizadas en zona de vértex y parietal derecho, de 0.5 cm. de diámetro cada una (0.39 cm² en total), redondeadas, con centro blando y reborde más duro, que asentaban sobre una zona de piel con aspecto de "chichón", con piel muy blanca y fina. No habían cambiado de aspecto significativamente en estos años. Las lesiones se rodeaban de una zona de pelo diferente, más rizado que el resto.



Figura 39: Aplasia cutis (caso 13).

Tuvo retraso psicomotor que había desaparecido y nicturia hasta los 7 años.

A la exploración presentaba una mancha café con leche en muslo izquierdo y otra en lado derecho del abdomen.

La ecografía cerebral tras el nacimiento y la radiografía craneal y de las manos, fueron normales.

Su cariotipo era normal.

La paciente rechazó la radiografía de raquis y la biopsia.

Diagnóstico: Aplasia cutis congénita de cuero cabelludo, membranosa, con collarete, Grupo 1.

Comentarios: Al igual que en el caso 11, la nicturia obliga a descartar un síndrome urológico por medio de pruebas de imagen del raquis, pero los padres de la paciente en este caso rechazaron la RNM. Aunque la paciente es fruto de un embarazo gemelar, las lesiones no tienen ninguna relación con las del Grupo 5 de Frieden.

PACIENTE 14: ALP. Año de nacimiento: 1992. Año de inclusión: 1998.

Niño de 6 años de edad en el momento del diagnóstico. La edad de su madre era de 27 años y la de su padre de 31. Durante el embarazo se detectaron calcificaciones placentarias por ecografía. El parto fue provocado por falta de progreso a las 40 semanas y finalmente se realizó cesárea por aparición de bradicardias fetales. Tenía bajo peso, un APGAR de 4/10, y una atresia ileal completa tipo III con agenesia de mesenterio que se solucionó tras intervención quirúrgica.

Destacaba el antecedente familiar de CREST en la madre y diabetes mellitus en otros dos familiares.

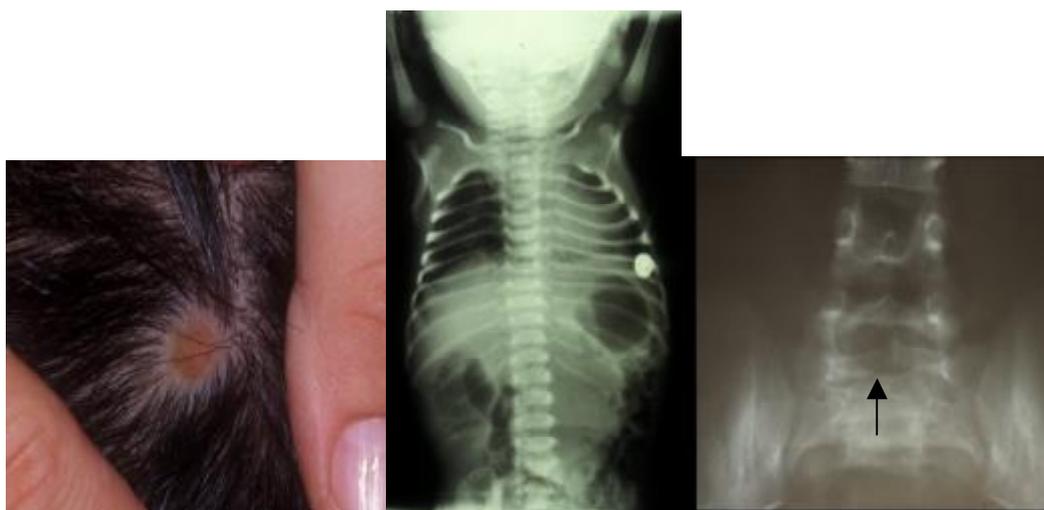


Figura 40: Aplasia cutis, atresia ileal y raquisquisis S1 (caso 14).

Presentaba una lesión localizada en zona parieto-occipital izquierda, consistente en una pequeña placa alopecica, congénita, ovalada, de 1 cm. de diámetro mayor (área de 0.78 cm²), con piel fina y lisa de color marrón claro y rodeada de un

collarete de pelos más gruesos y duros que salían tangencialmente alrededor de la lesión.

El paciente no presentaba ninguna lesión cutánea de interés en el tronco ni en el abdomen (exceptuando las cicatrices quirúrgicas).

Una ecografía cerebral que le habían practicado tras el nacimiento fue normal.

La radiografía de cráneo era normal pero en la de raquis se observó una raquisquisis de S1.

RNM craneal y raquis normales.

Cariotipo normal.

La madre rechazó la biopsia.

Se realizó dermatoscopia donde se apreció una piel atrófica que dejaba transparentar pequeños vasos capilares y que tenía una pigmentación rojo-anaranjada en el centro de la lesión. No se observaba ninguna estructura anexial en la misma pero destacaba la presencia de algunos pelos terminales bi o trigeminados en el borde de la aplasia, que partían de forma radial tangencialmente desde el límite de la zona más pigmentada central.



Figura 41: Dermatoscopia (caso 14).

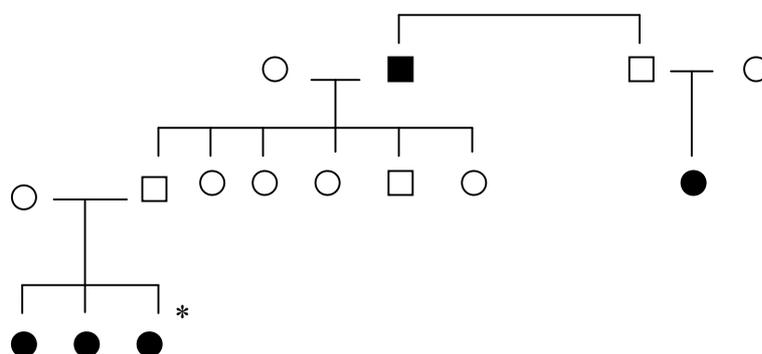
Diagnóstico: Aplasia cutis de cuero cabelludo, membranosa, con collarete, Grupo 1, asociada a atresia ileal tipo III y agenesia mesentérica, y afectación de la línea media a distancia (raquisquisis S1).

Comentarios: La asociación de aplasia cutis de cuero cabelludo con malformaciones del tubo digestivo ha sido publicada con anterioridad englobada

en los Grupos 4 y 6 de Frieden. Sin embargo en los casos del Grupo 4 la aplasia cutis se localiza en el tronco y en los del Grupo 6b hay epidermolisis bullosa asociada en grandes áreas de extremidades y torso. Dado que el paciente presentaba una lesión típica de aplasia cutis membranosa de cuero cabelludo y no cumplía los criterios para los Grupos 4 y 6, decidimos clasificarlo como Grupo 1 de Frieden.

PACIENTE 15: DGP. Año de nacimiento: 1992. Año de inclusión: 1998.

Niña de 5 años, nacida en 1992, tras parto prolongado. Su madre tenía 32 años y su padre 35. Entre los antecedentes familiares destacaba que tenía unas hermanas gemelas mayores con onicodistrofia de 1ª uña de los pies. Este defecto también lo presentó su abuelo paterno y una sobrina de éste.



Varón sano □ Varón afecto ■ Mujer sana ○ Mujer afecta ●
 caso 15 *

Figura 42: Arbol genealógico (caso 15).

Presentaba desde el nacimiento tres lesiones localizadas en zona de vértex, redondeadas, de 1.2, 0.4 y 0.8 cm. (área total de 1.5 cm²), que inicialmente eran erosiones con costras, pero que en el momento de la primera visita tenían aspecto de piel lisa, de color marrón claro, brillante y sin pelo. No estaban rodeadas de collarete de pelo.

Además tenía un nevus congénito en muslo derecho y una distrofia congénita de la uña del primer dedo del pie izquierdo.

Las radiografías de cráneo, raquis y pié izquierdo no detectaron ninguna anomalía.

La RNM cerebral y de raquis detectó un pequeño quiste pineal menor de 1 cm.

El cariotipo fue normal.



Figura 43: Aplasia cutis y distrofia ungueal congénita (caso 15).

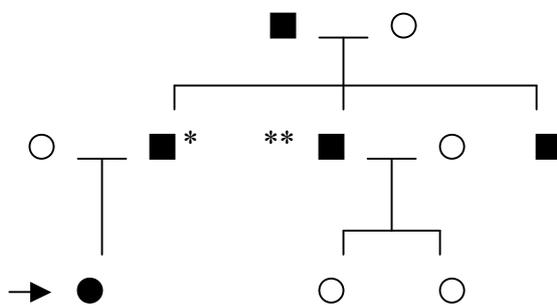
Diagnóstico: Aplasia cutis congénita de cuero cabelludo, membranosa, Grupo 2 (Síndrome de Adams-Oliver). Asociada a quiste pineal. Posiblemente con herencia Autosómica Dominante.

Comentarios: Se han publicado casos de Síndrome de Adams-Oliver previamente, en los que el paciente únicamente presentaba una pequeña hipoplasia ungueal, en un contexto familiar, con lesiones típicas de este síndrome.

PACIENTE 16: TRV. Año de nacimiento: 1992. Año de inclusión: 1998.

Niña de 8 años de edad con antecedentes de parto por cesárea debido a falta de dilatación. Retraso en la dentición. *Cutis marmorata* generalizado los primeros días de vida. Su madre tenía 27 años y su padre 31 durante el embarazo. No medicación ni enfermedades significativas de la madre en el embarazo.

Antecedentes familiares: Padre y dos tíos (uno de ellos nacido muerto) con Síndrome de Adams-Oliver. Posiblemente abuelo paterno también afectado aunque solamente presentaba distrofia ungueal en uñas de los pies.



Arbol genealógico: Varón sano □ Varón afecto ■ Mujer sana ○ Mujer afecta ●
 caso 16 → caso 17 * caso 18 **

Figura 44: Arbol genealógico (casos 16, 17 y 18).

Consultó por presentar una placa alopecica irregular de 10 X 6 cm. de diámetro (60 cm² aproximadamente) localizada en la línea media sobre la zona parieto-occipital y vértex, congénita, recubierta por una piel que en el momento del nacimiento era fina y transparente pero que con el tiempo se había ido haciendo abollonada, blanquecina, y con zonas hiperqueratósicas. Presentaba también un collarete, alrededor de la placa alopecica, constituido por pelos más finos y rizados que los del resto del cuero cabelludo.

A la exploración física se encontró una fosita en zona sacro-coxígea, sobre la línea media. También existía un acortamiento congénito de los tres primeros dedos del pie derecho, con sindactilia parcial entre el segundo y tercer dedos. La dentadura era normal. No se apreciaron otras deformidades en miembros. No refirió sintomatología neurológica ni genitourinaria.

Pruebas complementarias: En las radiografías de cráneo (tras el nacimiento) y raquis completo (a los 8 años) se apreciaba un cráneo bífido, subyacente a la aplasia cutis, que no requirió tratamiento. También se observaba una falta de fusión completa de L5 y del sacro. Las radiografías de los miembros inferiores (tras el nacimiento) demostraron una ausencia de falanges distales de los tres primeros dedos del pie derecho.



Figura 45: Caso 16. Aplasia cutis, fosita sacra, raquisquisis L5-S1, malformación pié derecho, ausencia de falanges distales, defecto en calota.

Un TAC realizado tras el nacimiento descartó la asociación con defectos del parénquima subyacente.

Una RNM cerebral y de raquis completo (a los 8 años) no detectó defectos significativos.

Cariotipo normal.

No se realizó biopsia.

En la Dermatoscopia se observa, además de una piel de carácter atrófico y sin anejos, la presencia de cabellos finos y más claros que el resto, en la periferia de la lesión (collarete).



Figura 46: Dermatoscopia (caso 16)

Diagnóstico: Aplasia cutis congénita de cuero cabelludo, atrófica, con collar, Grupo 2 (Síndrome de Adams-Oliver) asociada a malformaciones de la línea media cutáneas (fosita sacro-coxígea) y óseas (cráneo bífido y raquisquisis L5-S1). Posiblemente herencia Autosómica Dominante.

PACIENTE 17: JRF. Año de nacimiento: 1961. Año de inclusión: 1998.

Varón de 37 años de edad, padre de la paciente 16, con antecedentes de desprendimiento de retina derecha (es portador de lente intraocular), miopía, hipospadía (intervenida), y varias intervenciones quirúrgicas por traumatismos y fracturas óseas.

Su madre tenía 26 años y su padre 27 en el embarazo, que fue normal.

Antecedentes familiares: Dos hermanos (uno de ellos nacido muerto) e hija con Síndrome de Adams-Oliver. Padre posiblemente también afectado aunque únicamente presentaba distrofia ungueal tipo onicogriposis en el primer dedo de los pies.

Consultó por una lesión alopécica de 4 X 3 cm. de diámetro (área de 9.60 cm² aproximadamente), localizada en zona del vértex, congénita, sin collarete de pelo alrededor, de forma estrellada, recubierta por una piel lisa fina, blanquecina-anaranjada, suave y de aspecto atrófico.

En la exploración física destacó la presencia de onicodistrofia en dedos de ambos pies, sin otras alteraciones en los miembros. Ausencia de sintomatología neurológica y genitourinaria.



Figura 47: Aplasia cutis y distrofia ungueal congénita (caso 17).

Pruebas complementarias: Las radiografías de cráneo y raquis no detectaron defectos de cierre.

En la RNM de raquis destacaba una tendencia a la inversión de la lordosis fisiológica a nivel de C3-C4 con un abombamiento discal difuso que condicionaba un ligero compromiso del canal medular. A nivel dorsal presentaba hernias intraesponjosas en los platillos de las últimas vértebras dorsales sin afectar el canal. También se observó un pequeño hemangioma en T12. En la RNM cerebral se observaban los espacios perivascuales de Virchow-Robin dilatados en centros semiovais. Todas estas alteraciones fueron valoradas en el servicio de Neurocirugía donde consideraron que no requerían tratamiento.



Figura 48: RNM (caso 17).

El Cariotipo resultó normal.

No se hizo biopsia.

En la Dermatoscopia destacaba, además de la piel atrófica y carente de anejos que corresponde a la aplasia cutis, la presencia de algunos cabellos finos y más claros en la periferia de la placa de alopecia.



Figura 49: Dermatoscopia (caso 17).

Diagnóstico: Aplasia cutis congénita de cuero cabelludo de tipo atrófico, Grupo 2 (Síndrome de Adams-Oliver). Asociada a malformaciones de la línea media (hipospadia, hemangioma vertebral T12). Posiblemente Autosómica Dominante.

PACIENTE 18: RRF. Año de nacimiento: 1963. Año de inclusión: 1998.

Varón de 35 años, hermano del paciente 17 y tío de la paciente 16. Su madre tenía 27 años y su padre 28 en su embarazo, que fue normal. Antecedentes familiares de padre, hermano y sobrina con Síndrome de Adams-Oliver. Tiene dos hijas que no han heredado el defecto (ver figura 44)

Presentaba una única gran lesión en vértex consistente en una placa alopecica congénita de 6X8 cm. de diámetro (área de 38,46 cm² aproximadamente), redondeada, con piel de aspecto fino, blanquecino-amarillenta, lisa, atrófica. No se palpaba defecto óseo subyacente y no se rodeaba de collarete.

A la exploración destacó la presencia de onicodistrofia tipo onicogrifosis en todos los dedos de los pies y una fosita en línea media a nivel de coxis. El paciente refería una dificultad “de siempre” en la dorsiflexión de los dedos de los pies.

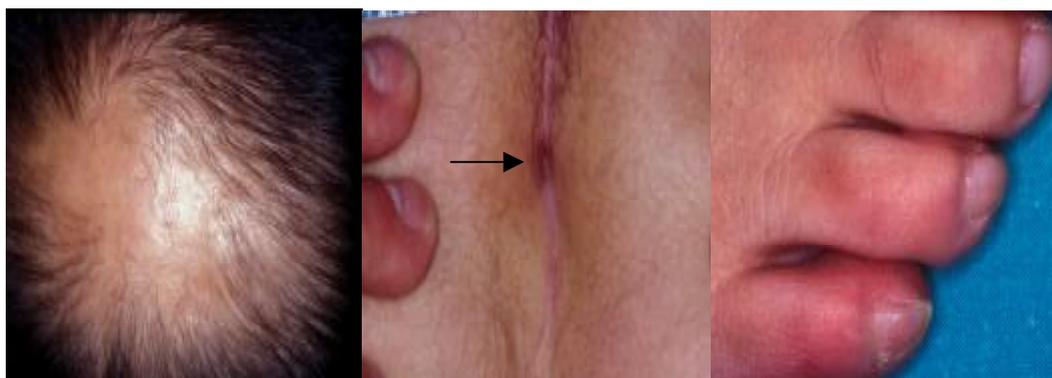


Figura 50: Aplasia cutis, fosita sacra y distrofia ungueal congénita (caso 18).

Pruebas complementarias: Las radiografías de cráneo y raquis no mostraron defectos de cierre pero sí una escoliosis lumbar de convexidad derecha y una litiasis renal izquierda.

El paciente rehusó realizarse una RNM y biopsia.

El cariotipo era normal.

Diagnóstico: Aplasia cutis congénita de cuero cabelludo, atrófica, Grupo 2 (Síndrome de Adams-Oliver). Asociada a defectos de la línea media (fosita coxígea). Posible herencia Autosómica Dominante.

Comentarios: Los casos 16, 17 y 18 presentan las típicas características del Síndrome de Adams-Oliver. Destacamos la presencia de raquisquisis a distancia, no descrita previamente, como signo asociado también en estos pacientes.

PACIENTE 19: CMF. Año de nacimiento: 1982. Año de inclusión: 1998.

Varón de 15 años nacido tras embarazo normal (madre 31 y padre 35 años). La madre recibió medicación antifúngica tópica en el embarazo. Tenía dos hermanos sanos. Antecedentes familiares sin interés.

Consultó por presentar en el momento del nacimiento una lesión consistente en una erosión eritematosa en el vértex, algo lateralizada a la izquierda, que cicatrizó en unos 10 días, y que en la actualidad aparecía como una placa blanquecina con aspecto de cicatriz ligeramente hipertrófica, algo abollonada, de disposición longitudinal y forma estrellada, dura, 3 X 1,2 cm. de diámetro (unos 3.6 cm²), de superficie fina, sin pelos, y no rodeada de collarete de cabello.

A la exploración presentó un nevus Spilus de 1 cm. en la cadera derecha. No se observaron otros defectos ni malformaciones.



Figura 51: Aplasia cutis y raquisquisis L5-S1 (caso 19)

Pruebas complementarias: Radiografía de cráneo normal, radiografía de raquis (a los 16 años) con raquisquisis L5-S1. La RNM cerebral fue normal pero en la RNM de raquis se observaba a nivel medular y a la altura del soma C6 una dilatación segmentaria del canal endoneural que originaba un mínimo ensanchamiento fusiforme de la médula y que no se modificaba tras la administración de contraste, con impresión diagnóstica de hidromielia. Existía también un descenso de amígdalas cerebelosas por debajo del agujero magno, de aproximadamente 3 mm. de diámetro máximo que se consideró una variante normal. La exploración de la columna dorsal y lumbar sin hallazgos de interés.



Figura 52: RNM con hidromielia (caso 19).

Se remitió el paciente al Servicio de Neurocirugía donde dado el carácter asintomático de los hallazgos no han adoptado ninguna medida terapéutica.

Se hizo exéresis de la lesión de cuero cabelludo con estudio histopatológico (ver figura 53).



Figura 53: Histopatología caso 19: HE 40X: Fibrosis colágena dérmica en haces gruesos paralelos a la superficie en dermis reticular y ausencia de anejos.

El cariotipo fue normal.

Diagnóstico: Aplasia cutis congénita de cuero cabelludo hipertrófica, Grupo 1, asociada a malformaciones de la línea media (raquisquisis L5-S1 e hidromielia a nivel de C6).

Comentarios: En este estudio hemos detectado hidromielia en tres pacientes. En ninguno de los dos era sintomática ni progresiva y los pacientes no requirieron tratamiento, aunque fueron controlados en el Servicio de Neurocirugía.

PACIENTE 20: AGT. Año de nacimiento: 1998. Año de inclusión: 1999.

Niña de 8 meses de edad nacida tras embarazo normal. Su madre tenía 34 y su padre 35 años. En el 5º mes de dicho embarazo la madre tuvo un episodio de herpes simple labial que trató con una crema de aciclovir tópicamente, también tomó Tardyferón® (Hierro), Calcinatal® (Calcio), Bemolán® (Magaldrato), Acfol® (Acido fólico) y Almax® (Almagato). La paciente tenía una hermana mayor sana (entre sus antecedentes solamente destacaba que tuvo un hemangioma de línea media, en la piel de la zona sacra, que involucionó espontáneamente) y primos hermanos que presentaron malformaciones capilares.

Había sido controlada en nuestro servicio desde los 4 meses de edad por presentar desde el momento del nacimiento una lesión consistente en una placa alopecica redondeada de 1 cm. de diámetro (área de 0.78 cm²) y color violáceo con piel fina y atrófica en superficie, localizada en la zona parieto-occipital izquierda, rodeada de collarete de pelo más duro y oscuro que el resto. Inicialmente era un mechón de

pelo más largo y su madre lo recortó por lo que ahora todos los cabellos son de la misma longitud. La lesión se rodeaba de una mácula eritematosa extensa con aspecto de malformación capilar.

A la exploración se observaron malformaciones capilares en región occipital, nuca, zona medio-frontal y párpados. A los 6 años de edad solamente persistían las del tronco.



Figura 54: Aplasia cutis con collarete a los 8 meses y a los 6 años (caso 20).



Figura 55: Malformaciones capilares en espalda a los 8 meses y a los 6 años (caso 20).

Pruebas complementarias: Radiografías de cráneo y raquis sin hallazgos de interés (a los 5 meses). RNM de cráneo y raquis normal.

Cariotipo normal.

Dermatoscopia: Se observó que la placa de aplasia tenía un aspecto blanquecino cicatricial, sin vasos ni anejos. Algunos de los cabellos terminales que rodean la lesión eran bi o trigeminados y partían de forma radiada desde los bordes de la placa alopecica (collarete).



Figura 56: Dermatoscopia (caso 20).

Diagnóstico: Aplasia cutis congénita de cuero cabelludo, membranosa, con collar, Grupo 1, asociada a múltiples malformaciones capilares (en la línea media y fuera de ella).

Comentarios: Destaca en este caso el antecedente de herpes durante el embarazo. El Grupo 8 de Frieden incluye casos de aplasia cutis congénita relacionados con herpes (generalmente zóster) durante el embarazo, pero en estos casos las lesiones de aplasia son múltiples, pequeñas, y el paciente puede asociar otros signos del síndrome de varicela congénita. La distribución de las malformaciones capilares en esta paciente recuerda a la del herpes zóster aunque de forma bilateral. Se ha estudiado la relación entre las malformaciones capilares y los virus, especialmente entre el herpes 8 y el sarcoma de Kaposi, pero no hay pruebas definitivas del origen vírico de las malformaciones capilares congénitas²⁶⁵.

PACIENTE 21: MMB. Año de nacimiento: 1998. Año de inclusión: 1999.

Niña de 9 meses, nacida tras embarazo normal y parto con ventosa. Su madre tenía 32 años y su padre 34. La madre nos explicó que había tenido una plaquetopenia durante el embarazo que no requirió tratamiento específico. Tomó Gestamater® (ácido ascórbico, ácido fólico, calcio, cianocobalamina, colecalciferol, fósforo, nicotinamida, retinol, riboflavina, sulfato de manganeso, sulfato ferroso y tiamina monohidrato), y se aplicó Vaspit crema® (Fluocortinbutil).

No tenía hermanos. Entre los antecedentes familiares solo destacaba miopía en la madre e hipermetropía en el padre.

Desde el nacimiento presentaba una lesión consistente al principio en una erosión en el vértex, que posteriormente desarrolló costrificación y que en el momento de la consulta aparecía como una lesión papular amarillenta y dura, de 0,5 cm. (área de 0,19 cm²) de diámetro, de superficie lisa y brillante, no rodeada de collarete de cabello y bajo la cual no se palpaba ningún defecto óseo.



Figura 57: Aplasia cutis (caso 21).

En la exploración tampoco se encontraron defectos de la línea media ni de las extremidades. Refirió su madre que al nacimiento la paciente tenía abundante lanugo en la espalda que fue desapareciendo con el tiempo. Se apreciaba sequedad cutánea y lesiones eczematosas típicas de dermatitis atópica. También estaba siendo controlada en el Servicio de Pediatría donde le habían detectado un soplo sistólico II-VI con ecografía cardiaca normal.



Figura 58: Dermatoscopia (caso 21).

Otras pruebas complementarias: Ecografía craneal y radiografía de raquis normales. Cariotipo normal.

En la dermatoscopia se apreciaba una placa de aspecto atrófico, de color algo anaranjado, carente de anejos, y rodeada de cabellos con frecuencia bigeminados (ver figura 58)

Diagnóstico: Aplasia cutis congénita de cuero cabelludo, membranosa, Grupo 1.

PACIENTE 22: CRB. Año de nacimiento: 1998. Año de inclusión: 1999.

Niña de 10 meses nacida tras parto normal ayudado de ventosa, durante el cual sufrió una fisura de clavícula. Su madre tenía 32 años y su padre 35. La madre había hecho un tratamiento por infertilidad previamente, que acabó 6 meses antes del embarazo (*Neofertinon®* y *Procrin®* = *leuproleína acetato*). Había tenido dos abortos anteriormente. La paciente no tenía hermanos.

Presentaba una única lesión, con ausencia de piel al nacimiento, localizada en vértex y lateralizada a la izquierda del mismo. En el momento de la exploración la lesión medía 0.8 cm. de diámetro (área de 0.5 cm²), con forma redondeada, piel fina, lisa y de color algo eritematoso. No se rodeaba de collarete. También se detectó la presencia de una gran mancha mongólica en zona lumbosacra con extensión a zona dorsal y nalga derecha.



Figura 59: Aplasia cutis, mancha mongólica lumbar y raquisquisis (caso 22).

Pruebas complementarias: Radiografía de cráneo normal. La radiografía de raquis (realizada a los 11 meses de edad) mostró una ausencia de fusión posterior sacra y ligeramente incompleta en L5. S1 presentaba morfología de vértebra transicional. Cariotipo normal (se había realizado por amniocentesis durante el embarazo).

Diagnóstico: Aplasia cutis congénita de cuero cabelludo, membranosa, Grupo 1, asociada a malformación de la línea media (raquisquisis L5-S1 y a mancha mongólica).

Comentarios: La mancha mongólica se considera marcador de disrafismo subyacente. También se han relacionado las manchas mongólicas, en la zona de los labios, con el labio leporino, que no es sino otro defecto de cierre de la línea media²⁶⁶.

PACIENTE 23: IMD. Año de nacimiento: 1989. Año de inclusión: 1998.

Varón de 11 años nacido tras parto prematuro inducido a los 8 meses por oligoamnios. Sus padres tenían 30 años en el embarazo. Su madre tuvo un aborto previo y el paciente tenía una hermana mayor sana. Destacaban sus antecedentes familiares maternos de Diabetes Mellitus tipo II y múltiples nevos en la propia madre. Entre los antecedentes del paciente destacaban una neumonía intersticial del recién nacido, retraso de la maduración ósea, adenoidectomía y una hernia inguinal izquierda ya intervenida.

Había sido controlado en nuestro servicio por presentar en zona frontoparietal izquierda un nevus melanocítico congénito (de 7,5 X 4 cm. a los 16 meses de edad, momento en el cual tenía aspecto de mácula pigmentada en diana, y 8,8 X 5 cm a los 10 años, con aspecto ya verrucoso y más pigmentado), en cuyo centro había una pequeña área de unos 0.2 cm. de diámetro (área de 0,03 cm²) del color de la piel normal, rodeada de un collarete de pelo blanco. A la palpación parecía existir un defecto óseo en la zona bajo el mechón. El paciente también tenía otros nevos adquiridos en tronco y extremidades.

Pruebas complementarias: Radiografía de cráneo normal. La de raquis (realizada a los 9 años) demostró una raquisquisis de S1. La RNM cerebral (a los 9 años) puso de manifiesto un adelgazamiento del díplex bajo la lesión, con irregularidad de la tabla externa y sin alteraciones de la interna. La RNM de raquis fue normal.

Cariotipo normal.

La lesión fue extirpada en el Servicio de Cirugía Plástica dado su tamaño y la anatomía patológica confirmó un nevus melanocítico papilomatoso de tipo congénito. Se cubrió el defecto con un injerto.

Diagnóstico: Aplasia cutis congénita de cuero cabelludo, atrófica, con collarete, Grupo 3 (junto a nevus congénito), asociada a malformaciones de la línea media (Defecto óseo subyacente y raquisquisis S1).

Comentarios: El Grupo 3 de Frieden incluye las aplasia cutis de cuero cabelludo asociadas a nevos epidérmicos y organoides. Aunque en este caso se trataba de un nevus melanocítico congénito, hemos creído más adecuado clasificar este caso

dentro del Grupo 3 al tratarse de una lesión muy diferente al resto de las del Grupo 1.

PACIENTE 24: SNN. Año de nacimiento: 1999. Año de inclusión: 1999.

Niña de 2 meses, nacida tras embarazo y parto normales. Sus padres tenían 34 años en el embarazo. Su madre tomó Calcinatal®, paracetamol, Fluimucil® (n-acetilcisteína) y Daflón® (Diosmina, Hesperidina) para la insuficiencia circulatoria durante el embarazo y tenía antecedentes de un aborto previo y miopía.

No tenía hermanos. Se le detectó un soplo funcional.

Consultó por presentar desde el nacimiento una mácula eritematosa de piel muy fina, localizada en vértex, de 0,3 cm. de diámetro (área de 0.07 cm²), asociada a un mechón de pelo más largo y oscuro que el resto del cabello.



Figura 60: Aplasia cutis con mechón de cabello (caso 24).

En la exploración física también se observó un ligero exceso de vello en la línea media a nivel sacro.

Pruebas complementarias: ECO craneal normal. La radiografía de raquis demostró una falta de fusión de las láminas posteriores de L3, 4, 5, y vértebras sacras, lo cual es normal a esa edad dado que las láminas de los cuerpos lumbares se empiezan a fusionar a partir de los 5 meses. A los 2 años de edad se repitió una

radiografía de raquis y el defecto persistía desde L5 a S (se considera normal pues el cierre se completa hacia los 5 años).

Cariotipo normal.

Diagnóstico: Aplasia cutis congénita de cuero cabelludo membranosa, con mechón, Grupo 1, asociada a malformaciones de la línea media (Raquisquisis y exceso de vello sacro).

PACIENTE 25: JRD. Año de nacimiento: 1988. Año de inclusión: 1999.

Varón de 11 años nacido a los 8 meses de embarazo con parto vaginal complicado (vueltas de cordón). Su madre tenía 33 y su padre 37 años. Tenía dos hermanos varones sanos. Entre los antecedentes familiares destacaba miopía en la madre y astigmatismo en el padre y un hermano.

El paciente tenía también miopía en un ojo e hipermetropía en el otro, y astigmatismo; había tenido bronquitis de repetición en la infancia (se descartó inmunodeficiencia), un retraso en la deambulación y el habla, pies planos, y criptorquidia bilateral intervenida a los 2 y 7 años de edad. En nuestro servicio se le realizó exéresis de un pilomatricoma subauricular izquierdo. Los dientes habían comenzado a aparecerle de forma precoz (a los tres meses).



Figura 61: Aplasia cutis (caso 25).

Presentaba, en el momento del nacimiento, una placa eritematosa pero que en el momento de la exploración tenía un color anaranjado rosado. Se localizaba en vértex, bien delimitada, dura, ovalada, de 1,4 X 0.5 cm. (área de 0.7 cm²) y compuesta por dos elementos. La piel que la recubría era fina, lisa, brillante, y sin pelo. No se rodeaba de collarete de cabello.

Pruebas complementarias: ECO cerebral sin hallazgos de interés. Radiografía de cráneo normal. La radiografía de raquis demostró una ausencia de fusión completa posterior sacra (hecha a los 12 años). La RNM cerebral y de raquis no detectó alteración alguna.

Cariotipo normal.

Diagnóstico: Aplasia cutis congénita de cuero cabelludo, membranosa, Grupo 1, asociada a malformaciones de la línea media (raquisquisis sacra, criptorquidia).

PACIENTE 26: DNR. Año de nacimiento: 1999. Año de inclusión: 1999.

Varón de 2 meses nacido por cesárea por distocia de dilatación. Su madre tenía 29 años y su padre 32. Entre los antecedentes familiares destacaba diabetes mellitus en abuelos tanto paterno como materno, pero no tenía antecedentes de malformaciones.

Presentaba desde el nacimiento, una lesión alopecica redondeada, localizada en vértex, de 0.8 cm. de diámetro (área de 0.50 cm²), bien delimitada, de superficie lisa y rodeada de un collarete de pelo.

La exploración no descubrió ninguna otra malformación ni defecto en el paciente.

Pruebas complementarias: ECO craneal sin hallazgos de significación. No se realizaron radiografías ni RNM dada la edad del paciente.

Diagnóstico: Aplasia cutis congénita de cuero cabelludo, membranosa, con collarete, Grupo 1.

PACIENTE 27: MLQ. Año de nacimiento: 1999. Año de inclusión: 2000.

Varón de 11 meses de edad nacido tras embarazo normal y parto de nalgas a las 34 semanas de gestación. Su madre tenía 31 y su padre 30 años. Sufrió una herida accidental incisa en la nalga durante el parto y tuvo una ictericia neonatal. No tenía hermanos. Entre los antecedentes familiares destacaba abuelo materno con riñón poliquístico.

Consultó por presentar desde el momento del nacimiento una lesión consistente en una placa alopecica de 1,4 cm. de diámetro (área de 1.54 cm²) localizada en vértex, de piel lisa, blanquecina, de aspecto cicatricial hipertrófico, con forma triangular y sin collarete de pelo.

A la exploración se observó un hoyuelo en zona interglútea centrado por una formación excrecente y filiforme que coincidía con la zona lacerada del parto. Además se apreció una desviación del propio surco.

También se encontró un apéndice preauricular izquierdo.

Pruebas complementarias: ECO craneal normal. No se hizo ECO transfontanelar por cierre de la fontanela. Radiografía de cráneo normal. Radiografía de raquis con raquisquisis de L5-S1 (realizada al año de edad).



Figura 62: Aplasia cutis, apéndice preauricular, fosita y surco interglúteo desviado (caso 27)

Debido a que el paciente presentó un retraso del habla, el servicio de neuropediatría ya había solicitado una RNM cerebral en la que se detectó un foco

de alteración en la intensidad de la señal localizado en la sustancia blanca del lóbulo frontal derecho, adyacente al asta frontal, que traduce un foco de gliosis o desmielinización de carácter inespecífico según el informe del radiólogo. El defecto del habla mejoró llamativamente tras tratamiento con un logopeda.

Dado que el paciente no presentaba ninguna otra sintomatología neurológica no se solicitó RNM de raquis.

A los 6 años comenzó a ser valorado por una posible hiperactividad.

Cariotipo normal.

Dermatoscopia: Piel de aspecto cicatricial blanquecina, en cuyo interior se apreciaban escasos pequeños orificios que podrían corresponderse con orificios foliculares, y algunos cabellos muy finos y cortos que no se habían observado clínicamente. Algunos de los cabellos terminales que rodeaban la placa de alopecia eran más finos y claros que los del resto del cuero cabelludo (podría considerarse como collarete).



Figura 63: Dermatoscopia (caso 27).

Diagnóstico: Aplasia cutis congénita de cuero cabelludo, membranosa, Grupo 1, asociada a malformaciones de la línea media (raquisquisis L5-S1, fosita interglútea), apéndice preauricular izquierdo y foco de desmielinización o gliosis frontal derecho.

Comentarios: Este paciente presentaba una fosita interglútea de características no atípicas que no suele relacionarse con disrafismos. Aunque el paciente está asintomático, la presencia de raquisquisis es el motivo por el que pensamos solicitar una RNM.

PACIENTE 28: MIB. Año de nacimiento: 1996. Año de inclusión: 2001.

Niño de 4 años nacido tras embarazo y parto normales. Su madre tenía 36 años y su padre 37. La madre tomó Calcinatal® en el embarazo. No tenía hermanos. No había antecedentes familiares de interés.

Presentaba desde el nacimiento una placa alopecica de 5,5 X 2,5 cm. (área de 12.56 cm²) constituida por tres elementos, localizada en vértex, de forma irregular, superficie lisa de color amarillento, aspecto atrófico y sin collarete de pelo.



Figura 64: Aplasia cutis (caso 28).

A la exploración no se observaron otras malformaciones ni defectos a excepción de un genu valgo.

Las radiografías de cráneo y raquis fueron normales (a los 5 años).

Cariotipo normal.

Se realizó dermatoscopia de epiluminiscencia de la lesión de cuero cabelludo en la que se apreció la presencia de cabellos finos y claros, repartidos de forma difusa por la placa de aplasia, algunos cabellos normales dobles en el borde de la lesión y una llamativa presencia de puntos blanquecinos en la superficie de la placa de aplasia cutis, que podrían corresponderse con orificios foliculares carentes de pelo

terminal. También destacaba la presencia de cabellos bigeminados en el borde de la lesión.



Figura 65: Dermatoscopia (caso 28).

Diagnóstico: Aplasia cutis congénita de cuero cabelludo, atrófica, Grupo 1.

Comentarios: La presencia de genu valgo no se ha considerado como malformación de miembro suficiente para incluir a este paciente en el Grupo 2 de Frieden, a pesar de que la lesión de cuero cabelludo recuerda más a las de este síndrome.

PACIENTE 29: EMM. Año de nacimiento: 1995. Año de inclusión: 2001. Niña de 5 años nacida tras embarazo normal pero con parto complicado por presentación de cara. Sus padres tenían 34 años en el embarazo. Tenía un hermano mayor con aplasia de hélix y una malformación en una vértebra dorsal. Su madre tuvo un aborto previo. Un tío materno tenía piebaldismo.

Presentaba desde el nacimiento tres lesiones redondeadas alopecicas localizadas en zona temporoparietal de 0,5, 0,3 y 0,3 cm. (área total de 0.33 cm²) de aspecto atrófico, con piel lisa, blanquecina y fina. No había collarettes.

La madre refería que la niña tuvo una aparición prematura de la dentición.

La paciente no parecía tener ningún otro defecto físico asociado.

No se solicitaron pruebas complementarias.

Los padres de la paciente tenían un cariotipo normal.

Diagnóstico: Aplasia cutis de cuero cabelludo, membranosa, Grupo 1.

PACIENTE 30: MPA. Año de nacimiento: 2002. Año de inclusión: 2002.

Niña de 1 mes, nacida tras embarazo y parto normales. Su madre tuvo un aborto previamente y la paciente tenía dos hermanos sanos. La madre tenía 34 años y el padre 33. Durante el embarazo había estado en tratamiento con corticoides por padecer una púrpura trombopénica idiopática, Paracetamol, Acido Fólico y Hierro, y también había tenido un episodio de herpes labial. Se realizó una amniocentesis durante el embarazo. Entre los antecedentes familiares destaca que la madre tenía una malformación congénita en el 5º dedo del pie izquierdo y un nevus moteado en el hombro derecho.

La paciente presentaba una única lesión en cuero cabelludo, zona parieto-occipital derecha, consistente en una placa alopécica de 4 X 2 cm. de diámetro (unos 8 cm²), fusiforme, blanca, de superficie lisa y fina al tacto, con un hoyuelo azulado en un extremo. Al nacimiento estaba rodeada de un collarete de vermis caseoso que ya no tiene.



Figura 66: Aplasia cutis (caso 30).

A la exploración destacó la presencia de malformaciones capilares localizadas en párpados y nuca, y hemangiomas en regresión en espalda de localización paramedial izquierda.

Pruebas complementarias: En la radiografía de cráneo se observó un área de radiotransparencia relativa a nivel de la porción media y superior del hueso parietal, que puede estar en relación con adelgazamiento del mismo. La ECO craneal también detectó un adelgazamiento y menor osificación de parietal a nivel de la lesión cutánea. No se hizo radiografía del raquis pero sí RNM cerebral y de raquis. La RNM cerebral detectó un adelgazamiento del tejido celular subcutáneo a nivel parietal posterior derecho sin lesiones subyacentes asociadas y la RNM de raquis no apreció trastornos de cierre del tubo neural pero sí una mínima dilatación del conducto endimario en su tercio inferior que puede considerarse variante de la normalidad.

Se hizo una consulta a neuropediatría donde han estado vigilando a la paciente, que seguía asintomática.

Cariotipo: Normal.

Diagnóstico: Aplasia cutis congénita de cuero cabelludo, atrófica, con collarite de vermis, Grupo 2 (si se considera la malformación congénita de miembro de la madre), asociada a defecto óseo subyacente, malformaciones de la línea media a distancia (dilatación del tercio distal del conducto endimario) y hemangiomas.

Comentarios: Aunque la paciente no presenta defectos en los miembros, las características de la lesión de aspecto atrófico en cuero cabelludo y la presencia de hemangiomas y de un miembro malformado en su madre, nos hace sospechar que debe tratarse de una forma incompleta de Síndrome de Adams-Oliver.

PACIENTE 31: AFH. Año de nacimiento: 1993. Año de inclusión: 2002.

Niña de 8 años, con antecedentes de dermatitis atópica, nacida tras embarazo normal y parto a los 8 meses. Su madre tenía 27 años y su padre 28. Tenía un hermano sano también ochomesino.

Presentaba desde el nacimiento, una única lesión en vértex, de 1 X 0,5 cm. (0.5 cm²) de color anaranjado claro, alopecica, suave al tacto y sin collarete de pelo. Su madre refería que la niña tuvo un retraso en la aparición de la dentición (primeros dientes a los 10 meses).

A la exploración encontramos una malformación capilar en la nuca pero no se detectó ninguna otra malformación asociada.

Pruebas complementarias: Radiografías (realizadas a los 8 años) de cráneo normal y raquis con raquisquisis en L5-S1.

No se hizo cariotipo.

Diagnóstico: Aplasia cutis de cuero cabelludo, membranosa, Grupo 1, asociada a malformación de la línea media a distancia (raquisquisis L5-S1 y malformación capilar en la nuca).

PACIENTE 32: PDM. Año de nacimiento: 2002. Año de inclusión: 2002.

Recién nacido varón, tras parto y embarazo normales. Su madre tenía 32 años y su padre 33. Antecedentes familiares sin interés.

Consultó a los 20 días de vida por presentar desde el nacimiento una única lesión, localizada en vértex, de 0.8 X 0.6 cm. de diámetro (área de 0.38 cm²), redondeada, algo deprimida, con aspecto de “ampolla hemorrágica” de color rojo-violáceo, cubierta por una membrana, blanda al tacto y no rodeada de collarete de cabello.

También se observaba la presencia de una lesión localizada en el surco nasogeniano derecho, macular, de color rojizo y aspecto vascular, que desaparecía a la presión, compatible con malformación capilar (*nevus flammeus*) o con otra lesión de aplasia cutis (ver figuras 3 y 67), de 1 cm aproximadamente, y que también estaba presente desde el nacimiento.



Figura 67: Aplasia cutis en ala nasal derecha y aplasia cutis de cuero cabelludo a los 20 días y a los 7 meses (caso 32).

A la exploración se detectó un *pectus excavatum*.

Con el progresivo desarrollo del niño se evidenció un retraso ponderal que fue vigilado por su pediatra.

Las pruebas complementarias realizadas incluyeron una ECO craneal (al mes de vida), una radiografía craneal (a los tres meses), y una RNM cerebral y de raquis (al año) que no detectaron ninguna malformación ni defecto de cierre. En la RNM se observó una ocupación inflamatoria del oído medio derecho que fue consultada a y resuelta por su otorrinolaringólogo.

Diagnóstico: Aplasia cutis de cuero cabelludo, membranosa, Grupo 1, (asociada a aplasia cutis en ala nasal y *pectus excavatum*).

Comentarios: La aparición de aplasia cutis en la zona paranasal puede asociarse a microftalmia (ver figura 3).

PACIENTE 33: DSR. Año de nacimiento: 2002. Año de inclusión: 2003.

Varón de 5 meses nacido tras embarazo y parto normal. Sus padres tenían 32 años en el embarazo.

Presentaba, al nacimiento, dos lesiones en vértex que inicialmente eran de aspecto desepidermizado. En el momento de la consulta una medía 0.6 cm. de diámetro, tenía forma de domo, redonda, de superficie lisa y color rosado-anaranjado y la otra medía 0.5 cm. (área total de 0.47 cm²), era una lesión deprimida redondeada y con piel atrófica. No se rodeaban de collarete de pelo.

A la exploración observamos una malformación capilar en la nuca y dermatitis seborreica de cuero cabelludo. También tenía una posible dehiscencia de rectos del abdomen.

No se habían hecho pruebas complementarias aun dada la edad del paciente.

Diagnóstico: Aplasia cutis de cuero cabelludo, membranosa, Grupo 1, asociada a defectos de la línea media (dehiscencia de rectos abdominales, malformación capilar en nuca).

Comentarios: No hemos encontrado antecedentes de asociación de dehiscencia de rectos abdominales con aplasia cutis de cuero cabelludo.

PACIENTE 34: JTD. Año de nacimiento: 2003. Año de inclusión: 2003.

Varón de 2 ½ meses nacido tras embarazo y parto normales, aunque la madre refiere que había tenido alguna alteración en la disposición del cordón umbilical, y el recién nacido tuvo una convulsión tónico-clónica tras el parto. Un electroencefalograma realizado con posterioridad no mostró ninguna anomalía. La madre tenía 20 años y el padre 23 en la concepción. No tenía hermanos. Entre los familiares no había antecedentes de malformaciones ni otros de interés.

El motivo de consulta era la presencia desde el nacimiento de una lesión cutánea localizada sobre la sutura occipitotemporal derecha, de 1 cm. de diámetro (0.78 cm²), forma redondeada, bien delimitada, que inicialmente era rojiza y que en el

momento de la consulta tenía apariencia de papel de fumar, con una piel muy fina, transparente, y aspecto atrófico. La lesión se rodeaba de un collarete de pelo más oscuro y abundante.



Figura 68: Aplasia cutis y fosita sacra (caso 34).

Entre los antecedentes del paciente destacaba una criptorquidia izquierda.

A la exploración observamos una fosita en la línea media presacra.

Pruebas complementarias: No se solicitaron radiografía de cráneo ni raquis (dada la edad del paciente). La RNM cerebral era normal pero en la de raquis se detectó un acumulo graso en la transición lumbo-sacra del conducto espinal sin efecto masa. Una ECO testicular localizó el testículo izquierdo oculto, con morfología normal, en la raíz del escroto izquierdo. Una ECO abdominal descartó la posibilidad de malformaciones en los riñones y la vía urinaria.

No ha mostrado ninguna sintomatología neurológica posterior.

No se solicitó cariotipo.

Diagnóstico: Aplasia cutis congénita de cuero cabelludo, membranosa, con collarete, Grupo 1, asociada a defectos de la línea media (fosita en línea media presacra y lipoma en conducto espinal a nivel lumbo-sacro) y criptorquidia.

Comentarios: Los lipomas intraespinales son una causa común de *tethered cord*, aunque en este paciente no se ha observado esta posibilidad en la RNM.

PACIENTE 35: DDA. Año de nacimiento: 1988. Año de inclusión: 2003.

Varón de 15 años nacido tras embarazo y parto normales. Sus padres tenían 27 años en el embarazo. Su madre tenía herpes labiales de repetición. Tenía un hermano sano. No había antecedentes familiares de interés.

Presentaba desde el nacimiento una lesión en vértex que inicialmente era costrosa, pero que en el momento de la consulta se trataba de una placa alopecica de color anaranjado, 0,5 cm. de diámetro (0.19 cm^2), redondeada y de superficie lisa. No se rodeaba de collarete.

El paciente no tenía ningún antecedente de interés ni se detectó ninguna malformación asociada en la exploración física.

Pruebas complementarias: Radiografías de cráneo y raquis (a los 15 años) sin hallazgos significativos.

No se solicitó cariotipo.

Diagnóstico: Aplasia cutis congénita de cuero cabelludo, membranosa, Grupo 1.

Las características principales de todos los pacientes se resumen, a continuación, en las tablas III y IV.

TABLA III Detalle de las características principales de los pacientes del estudio.

CASO	AÑO	SEXO	EDAD CASO (años)	EDAD MADRE	EDAD PADRE	AGREGACIÓN FAMILIAR	Nº DE LESIONES	LOCALIZACIÓN	TAMAÑO (ÁREA) (cm ²)	COLLARETE	DEFECTO SUBYACENTE	RAQUISQUIS	ALTERACIÓN LINEA MEDIA A DISTANCIA (EXCLUYENDO CRANEO-RAQUISQUIS)	OTRAS ALTERACIONES CONGENITAS	OTRAS ALTERACIONES NO CONGENITAS	GRUPO	Tipo
1 RGB	1992	F	1	26	32	SI (padre)	1	Sutura sagital	60	NO	NO	L5-S1	NO	<i>Cutis marmorata</i> , Déficit transitorio IgA	NO	1	A
2 CGC	1961	V	36	23	33	SI (hija)	1	Sutura sagital	33	NO	NO	NO	NO	<i>Cutis marmorata</i> , pies planos	Escoliosis, focos desmielinización cerebral.	1	A
3 CSF	1992	V	4	23	35	NO	1	Vértex	1.87	SI	NO	L5-S1	NO	NO (nevus congénitos no adyacentes)	NO	1	M
4 AMS	1991	F	4	27	26	NO	1	Vértex	0.78	SI	NO	S1	NO	leve retraso aparición dentición	NO	1	M
5 APG	1976	V	20	25	25	SI (hermana)	1	Vértex	14	SI	NO	S1	NO	NO	NO	1	H
6 MPG	1980	F	18	29	29	SI (hermano)	1	Vértex	6.3	SI	NO	L5-S1	SI (Hidrosiringomielia C7-D1)	Persistencia caninos superiores, miopía	Escoliosis, hernia intraesponjosa L1-L2, granuloma colesterol peñasco izdo	1	H
7 JSS	1959	V	35	31	32	NO	1	Occipital	12.56	NO	SI (defecto fusión occipital)	Occipital y S1	NO	NO	NO	1	H
8 ACQ	1996	F	0.33	?	?	NO	1	Occipital	0.78	SI (mechón)	NO	?	SI (Malformación capilar occipital)	Malformación capilar	NO	1	M
9 TFG	1982	F	15	27	29	NO	1	Vértex	1.76	NO	NO	NO	NO	Déficit Ig A, Miopía	Escoliosis, hernia discal T6-T7	1	M

CASO	AÑO	SEXO	EDAD CASO (años)	EDAD M	EDAD P	AGREGACIÓN FAMILIAR	Nº DE LESIONES	LOCALIZACIÓN	TAMANO (ÁREA) (cm ²)	COLLARETE	DEFECTO SUBYACENTE	RAQUISQUIS	ALTERACIÓN LINEA MEDIA A DISTANCIA (EXCLUYENDO CRANEO-RAQUISQUIS)	OTRAS ALTERACIONES CONGENITAS	OTRAS ALTERACIONES NO CONGENITAS	GRUPO	Tipo
10 ESS	1980	V	16	20	23	NO (hermano cardiopatía congénita)	2	Vértex	1.57	SI	NO	?	SI (Hipertriosis lumbar)	Tórax deforme, paladar ojival, nevus congénitos tronco.	Escoliosis	1	M
11 EMA	1992	V	6	18	21	NO	1	Vértex	1.76	SI	NO	NO	SI (Hipertriosis línea media)	Separación pezones, paladar ojival, nevus congénito, mancha café con leche	Nicturia.	1	M
12 IMM	1985	V	12	22	27	NO	1	Fronto-parietal	4	NO	NO	NO	NO	NO	NO	1	M
13 RAV	1987	F	10	28	30	NO	2	Vértex Parietal dcha	0.39	SI	NO	?	NO	Dos manchas café con leche muslo y abdomen, parto gemelar	Retraso psicomotor, nicturia	1	M
14 ALP	1992	V	6	27	31	NO	1	Parieto-occipital izda	0.78	SI	NO	SI	NO	Atresia ileal tipo III con agenesia de mesenterio	NO	1	M
15 DGP	1992	F	5	32	35	SI (Onicodistrofia varios familiares)	3	Vértex	1.5	NO	NO	NO	SI (Quiste pineal)	Distrofia 1ª uña pié izdo Nevus congénito muslo	NO	2	M
16 TRV	1992	F	8	27	31	SI (Onicodistrofia y aplasia cutis varios familiares)	1	Línea media parieto-occipital y vértex	60	SI	SI (cráneo bifido)	Cráneo, L5 y Sacro	SI (Fosita sacro-coxígea)	<i>Cutis marmorata</i> , retraso dentición, acortamiento 3 primeros dedos pié dcho	NO	2	A
17 JRF	1961	V	37	26	27	SI (Onicodistrofia y aplasia cutis varios familiares)	1	Vértex	9.6	NO	NO	NO	SI (Hipospadia Hemangioma T12)	Miopía, onicodistrofia dedos pies, dilatación espacios Wirchow-Robin en centros semiovais	Desprendimiento retina, hernias discales	2	A
18 RRF	1963	V	35	27	28	SI (Onicodistrofia y aplasia cutis varios familiares)	1	Vértex	38.46	NO	NO	NO	SI (Fosita coxígea)	Onicodistrofia y dificultad dorsiflexión dedos pies	Escoliosis, litiasis renal izda	2	A

CASO	AÑO	SEXO	EDAD CASO (años)	EDAD MATR	EDAD PADR	AGREGACIÓN FAMILIAR	Nº DE LESIONES	LOCALIZACIÓN	TAMANO (ÁREA) (cm ²)	COLLARETE	DEFECTO SUBYACENTE	RAQUISQUIS	ALTERACIÓN LINEA MEDIA A DISTANCIA (EXCLUYENDO CRANEO-RAQUISQUIS)	OTRAS ALTERACIONES CONGENITAS	OTRAS ALTERACIONES NO CONGENITAS	GRUPO	TC
19 CMF	1982	V	15	31	35	NO	1	Vértex	3.6	NO	NO	L5-S1	SI (Hidromielia C6, descenso amígdalas cerebelosas)	Nevus Spilus	NO	1	H
20 AGT	1998	F	0.66	34	35	NO	1	Parieto-occipital izda.	0.78	SI (mechón)	NO	NO	SI (Malformaciones capilares)	Malformaciones capilares	NO	1	M
21 MMB	1998	F	0.75	32	34	NO	1	Vértex	0.19	NO	NO	NO	NO	NO	Soplo sistólico	1	M
22 CRB	1998	F	0.83	32	35	NO	1	Vértex	0.5	NO	NO	L5-S1	SI (Mancha mongólica)	Mancha mongólica	NO	1	M
23 IMD	1989	V	11	30	30	NO	1	Fronto-parietal izda.	0.03	SI	SI (adelgazamiento díploe)	S1	SI (Hernia inguinal)	Nevus congénito adyacente	Nevus adquiridos Retraso maduración ósea	3	A
24 SNN	1999	F	0.17	34	34	NO	1	Vértex	0.07	SI (mechón)	NO	L5-S	SI (Hipertriosis sacra)	NO	Soplo funcional	1	M
25 JRD	1998	V	11	33	37	NO	1	Vértex	0.7	NO	NO	Sacro	SI (Criptorquidia bilateral)	Miopía, hipermetropía y astigmatismo, pies planos, aparición precoz dientes	Retraso deambulacón y habla, Pilomatrixoma.	1	M
26 DNR	1999	V	0.17	29	32	NO	1	Vértex	0.5	SI	NO	?	NO	NO	NO	1	M
27 MLQ	1999	V	0.92	31	30	NO	1	Vértex	1.54	NO	NO	L5-S1	SI (Fosita interglútea)	Apéndice preauricular izdo.	Retraso del habla. Foco de gliosis o desmielinización cerebral.	1	M
28 MIB	1996	V	4	36	37	NO	3	Vértex	12.56	NO	NO	NO	NO	Genu valgo	NO	1	A
29 EMM	1995	F	5	34	34	SI (hermano aplasia hélix y malformación vertebral)	3	Témporo-parietal	0.33	NO	NO	?	NO	Aparición precoz dientes	NO	1	M

C A S O	A Ñ O	S E X O	EDAD CASO (años)	EDAD M A D R E	EDAD P A D R E	AGREGACIÓN FAMILIAR	Nº DE LES ION ES	LOCALIZACIÓN	TAMANO (ÁREA) (cm ²)	COLLA- RETE	DEFEC- TO SUBYA- CENTE	RAQUIS- -QUIS	ALTERACIÓN LINEA MEDIA A DISTANCIA (EXCLUYENDO CRANEO- RAQUISQUIS)	OTRAS ALTERACIONES CONGENITAS	OTRAS ALTERACIONES NO CONGENITAS	G R U P O	T C
30 MPA	2002	F	0.08	34	33	SI (madre malformación dedo pié)	1	Parieto-occipital dcha.	8	SI (vermis)	SI (adelgaza miento parietal)	?	SI (Dilatación conducto ependimario, malformaciones capilares)	Malformaciones capilares y hemangiomas	NO	2	A
31 AFH	1993	F	8	27	28	NO	1	Vértex	0.5	NO	NO	L5-S1	SI (Malf. capilar nuca)	Retraso dentición	NO	1	M
32 PDM	2002	V	0.07	32	33	NO	1	Vértex	0.38	NO	NO	NO	SI (<i>Pectus excavatum</i>),	Aplasia cutis ala nasal	Retraso ponderal	1	M
33 DSR	2002	V	0.42	32	32	NO	2	Vértex	0.47	NO	NO	?	SI (Dehiscencia rectos abdominales, malformación capilar nuca)	Malformaciones capilares	NO	1	M
34 JTD	2003	V	0.17	20	23	NO	1	Occipito-temporal dcha.	0.78	SI	NO	?	SI (Fosita presacra, lipoma conducto espinal nivel lumbo-sacro, criptorquidia)	NO	NO	1	M
35 DDA	1998	V	15	27	27	NO	1	Vértex	0.19	NO	NO	NO	NO	NO	NO	1	M

Año de nacimiento, F : mujer, V: varón. Edad paciente (al diagnóstico), GRUPO (De Frieden), TC: Tipo clínico: A: Atrófica, H: Hipertrofica, M: Membranosa

TABLAIV. Resumen de las características principales de los pacientes del estudio.

VARIABLE		
SEXO (% hombres)		57.1
V(20)		
F (15)		
AGREGACIÓN FAMILIAR (%)		28.6
NÚMERO DE LESIONES (%)		
	Única	82.9
	Múltiple	17.1
LOCALIZACIÓN (% de lesiones)		
	Vértex	68.6
	Otras	31.4
TAMAÑO (área categorizada, %)		
	Hasta 2 cm	65.7
	De 2 a 15 cm	22.9
	Superior a 15 cm	11.4
COLLARETE (% de pacientes)		45.7
RAQUISQUISIS		55.6
(% de pacientes con pruebas de imagen)		
OTRAS ALTERACIONES CONGENITAS (%)		77.1
LESION SUBYACENTE (%)		17.1
ASPECTO CLÍNICO DE LAS LESIONES (%)		
	Membranosa (23)	65.7
	Atrófica (8)	22.9
	Hipertrófica (4)	11.4
TIPO DE FRIEDEN (%)		
	1 (29)	82.9
	2 (5)	14.3
	3 (1)	2.9

4.2. ANALISIS ESTADISTICO DE LAS CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES

4.2.1. ANALISIS DESCRIPTIVO DE LAS CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES

Se han considerado 13 variables categóricas diferentes de cada uno de los pacientes. Estas variables son: Sexo (masculino / femenino), agregación familiar (casos con familiares afectados o no), número de lesiones (aunque en esta muestra se han encontrado casos con 1, 2 o 3 lesiones, se ha preferido dividir a los pacientes en dos grupos según sea lesión única o múltiples), localización de la lesión (se han encontrado muchas posibles localizaciones en el cuero cabelludo pero para facilitar el estudio se han dividido en dos grupos según se localicen en el vértex o en otra localización distinta del cuero cabelludo), tamaño (área) de la lesión (se ha calculado la superficie total afectada por la aplasia cutis en cm^2 . En los casos con varias lesiones se han sumado las áreas correspondientes a cada una. Después se han hecho tres grupos: lesiones menores de 2 cm^2 , de entre 2 y 15 cm^2 , y de más de 15 cm^2), collarete (se considera su presencia o ausencia. En el grupo con collarete también se han incluido los mechones y un caso con collarete de vermis), defecto subyacente (presencia o ausencia de defectos por debajo de la lesión de aplasia cutis de cuero cabelludo, detectados con ECO, Radiografía, TAC o RNM), lesión en la línea media (se considera la presencia de lesiones distintas de la aplasia cutis de cuero cabelludo, localizadas en la línea media a distancia de este defecto incluyendo la raquisquisis y craniosquisis), además se ha analizado por separado una variante de esta última categoría en la que también se estudian los defectos de la línea media excluyendo las cranio-raquisquisis, otras alteraciones congénitas (presencia o no de otros defectos congénitos fuera de la línea media), tipo de Frieden (dado que en los pacientes estudiados predominan mayoritariamente los del grupo I y solamente se encuentran 5 del grupo II, 1 del grupo III, y ninguno del resto de grupos, se ha decidido agruparlos en dos categorías: grupo I y el resto), tipo clínico (se diferencian los tipos membranoso,

atrófico e hipertrófico, según el aspecto clínico de la lesión). Se ha considerado que la forma membranosa se caracteriza por lesiones pequeñas, de forma redonda u oval, bien delimitadas, con una superficie membranosa, brillante o atrófica, con o sin collarete de pelo alrededor. La forma atrófica la aplicamos para aquellas lesiones que tenían un aspecto de piel fina, transparente, sin anejos, con formas estrelladas o más irregulares y de mayor tamaño en general que el tipo membranoso, que además, en ocasiones, presentan áreas donde se conservan algunos anejos cutáneos intercaladas con zonas carentes de anejos. En la variante hipertrófica incluimos los casos en los que las lesiones estaban constituidas por varios nódulos o formaciones protuberantes o excrecentes, en general de tamaño mayor a la membranosa, con conservación de anejos ocasionalmente en algunas zonas de la lesión.

Por otra parte se han considerado 5 variables numéricas: Edad del los pacientes en la primera visita, edades de las madres y padres en la concepción, y área de las lesiones (en cm²).

Posteriormente se han analizado dichas variables para determinar si existen relaciones entre las mismas.

En el cuadro resumen de los pacientes (Tabla III) constan los resultados de otras dos variables cuya relación con el resto de variables no se ha analizado de esta forma. Se trata de la fecha de nacimiento y de otras alteraciones no congénitas asociadas.

A) FRECUENCIAS DE LAS VARIABLES CATEGORICAS DE LA MUESTRA

sexo

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	femenino	15	42,9	42,9	42,9
	masculino	20	57,1	57,1	100,0
	Total	35	100,0	100,0	

agregación familiar

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	no	25	71,4	71,4	71,4
	sí	10	28,6	28,6	100,0
	Total	35	100,0	100,0	

numero de lesiones

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	1	29	82,9	82,9	82,9
	2	3	8,6	8,6	91,4
	3	3	8,6	8,6	100,0
	Total	35	100,0	100,0	

lesión única

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	no	6	17,1	17,1	17,1
	sí	29	82,9	82,9	100,0
	Total	35	100,0	100,0	

localización

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	resto	11	31,4	31,4	31,4
	vértex	24	68,6	68,6	100,0
	Total	35	100,0	100,0	

Area (cat)

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	<2 cm	23	65,7	65,7	65,7
	2-15 cm	8	22,9	22,9	88,6
	>15 cm	4	11,4	11,4	100,0
	Total	35	100,0	100,0	

collarete

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	no	19	54,3	54,3	54,3
	sí	16	45,7	45,7	100,0
	Total	35	100,0	100,0	

lesión subyacente

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	no	31	88,6	88,6	88,6
	sí	4	11,4	11,4	100,0
	Total	35	100,0	100,0	

alteración línea media

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	no	11	31,4	31,4	31,4
	sí	24	68,6	68,6	100,0
	Total	35	100,0	100,0	

alteracion LM (exluje raquisquisis)

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	no	15	42,9	42,9	42,9
	sí	20	57,1	57,1	100,0
	Total	35	100,0	100,0	

otras alteraciones congénitas

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	no	9	25,7	25,7	25,7
	sí	26	74,3	74,3	100,0
	Total	35	100,0	100,0	

raquisquisis

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	no	12	34,3	44,4	44,4
	sí	15	42,9	55,6	100,0
	Total	27	77,1	100,0	
Perdidos	Sistema	8	22,9		
Total		35	100,0		

tipo de Frieden

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	1	29	82,9	82,9	82,9
	2	5	14,3	14,3	97,1
	3	1	2,9	2,9	100,0
	Total	35	100,0	100,0	

tipo clínico

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	atrófica	8	22,9	22,9	22,9
	hipertrófica	4	11,4	11,4	34,3
	membranosa	23	65,7	65,7	100,0
	Total	35	100,0	100,0	

Comentarios:

Por sexos se observa una ligera mayor frecuencia de aplasia cutis congénita de cuero cabelludo entre los varones (20 de 35 casos, lo que supone el 51.7 %).

La mayoría de los casos estudiados resultaron ser esporádicos (25 de 35 casos, que supone el 71.4%), frente a los que presentaban agregación familiar.

En cuanto al número de lesiones de cada paciente encontramos 3 pacientes con 3 lesiones, 3 pacientes con 2 lesiones y 29 pacientes con 1 sola lesión. Para facilitar el estudio del número de lesiones se han dividido los pacientes en dos grupos: Los pacientes con una sola lesión (29 pacientes) y los que presentaban más de una (6 pacientes).

Según su localización, la más frecuente es el vértex (24 de 35 o el 68.6%), los casos localizados fuera del vértex se han agrupado para facilitar el estudio.

Debe tenerse en cuenta que algunos pacientes con varias lesiones las tenían tanto en vértex como en otras localizaciones. En estos casos, se ha optado por agruparlos junto con los que las presentaban exclusivamente en el vértex.

Para el estudio del tamaño de las lesiones, dado que había pacientes con más de una lesión, se ha preferido estudiar el área total afectada. Para ello se obtuvo el área de cada una de las lesiones por separado, a partir de los diámetros medidos en cm, y se sumaron las áreas en los pacientes con más de una lesión. Después se hicieron tres grupos de pacientes: Los que sumaban menos de 2 cm² (23 pacientes o el 65.7%), los que estaban entre 2 y 15 cm² (8 pacientes o el 22.9%), y los de más de 15 cm² (4 pacientes o el 11.4%).

Entre los pacientes con collarete se han incluido los 3 que presentaban mechones sobre la lesión y uno que presentaba un collarete de vermis. Resumiendo puede decirse que 19 de 35 pacientes o lo que es lo mismo, el 54,3% de los casos estudiados, presentaban una alteración del pelo en la zona de la aplasia. Merece la pena destacar que cuando se obtuvieron imágenes dermatoscópicas de las lesiones de aplasia cutis de cuero cabelludo de pacientes que clínicamente no tenían collarete, se observaron algunas alteraciones del pelo en los bordes de la placa que podríamos denominar “collarbetes dermatoscópicos”. Sin embargo, en el análisis de las variables, solamente se han considerado aquellos collarbetes que se apreciaron con la exploración física convencional, ya que la dermatoscopia no se pudo aplicar en la mayoría de los casos.

En el apartado de las lesiones subyacentes se han tenido en cuenta los defectos óseos del cráneo localizados bajo las lesiones cutáneas de aplasia cutis. En 4 pacientes se (11.4%) presentaban dichos defectos que incluyen adelgazamiento del hueso subyacente y craniosquisis.

La alteración de la línea media (que incluye la raquisquisis) se ha valorado en todos los casos, incluyendo los 8 casos en los que no se disponía de pruebas diagnósticas suficientes para descartar la raquisquisis. De esos 8 casos 3 no asociaban ninguna otra alteración de la línea media (aunque no podemos asegurar que no tengan raquisquisis oculta) y 5 presentaban otras alteraciones de la línea media. De esta forma se encuentra en 24 de 35 pacientes (el 68,6 % de los pacientes).

En cuanto a la variante de la categoría anterior, es decir, alteraciones de la línea media excluyendo la propia aplasia cutis y la craneo-raquisquisis, encontramos dichos defectos en 20 de los 35 pacientes (57,1%). Tales defectos de la línea media incluyen, en orden de frecuencia: Defectos cerebro-espinales como hidrosiringomielia, hemangioma o lipoma espinal, descenso de amígdalas cerebelosas y quiste pineal (7 casos), malformaciones capilares (5 casos), fosisas sacras y coxígeas (4 casos), defectos génito-uritarios como criptorquidia, hernia inguinal e hipospadia (4 casos), hipertrichosis localizada (3 casos), y otros como mancha mongólica, pectus excavatus y dehiscencia de rectos abdominales. Como parte de estos defectos se detecta a través de pruebas complementarias de imagen que no se han hecho en todos los pacientes, es posible que su frecuencia sea mayor que la obtenida en este estudio.

Se han encontrado múltiples y muy variadas alteraciones congénitas en un alto porcentaje de pacientes (74,3%) de este grupo. Destacan por su frecuencia las alteraciones de la dentición (8 casos) y del paladar (2 casos de paladar ojival), malformaciones en miembros inferiores (7 casos) incluyendo distrofias ungueales congénitas, malformaciones en los dedos, pié plano, genu valgo, etc; nevus congénitos (6 casos) malformaciones vasculares sobre todo malformaciones capilares (5 casos) y cutis marmorata (3 casos), déficits transitorios de IgA (2 casos), mancha café con leche (2 casos), apéndice preauricular, mancha mongólica, deformidad torácica, aplasia cutis en otra localización, etc. Destaca un caso con una grave malformación intestinal (Atresia ileal con agenesia de

mesenterio). La mayoría de estas alteraciones ya había sido relacionada con anterioridad con la aplasia cutis.

También se han recogido otras alteraciones no congénitas en al menos el 40% de los pacientes estudiados. Destacan: Escoliosis (5 casos), hernias discales (3 casos), retraso psicomotor (3 casos), focos de desmielinización cerebral (2 casos), soplo cardiaco (2 casos), nicturia (2 casos), y un caso respectivamente de litiasis renal, desprendimiento de retina, retraso de la maduración ósea, retraso ponderal, pilomatricoma, nevus adquiridos, y un granuloma de colesterol en peñasco. Evidentemente, parte de estos trastornos son asociaciones casuales, pero algunos como el retraso psicomotor y los trastornos de la micción forman parte de síndromes dependientes de alteraciones del desarrollo del sistema nervioso central. Las escoliosis y hernias discales, aunque no relacionadas hasta ahora con la aplasia cutis, parece lógico que aparezcan con tal frecuencia, si tenemos en cuenta que la aplasia cutis es un defecto cierre de la línea media que podría afectar a otros niveles de la misma.

El estudio de las alteraciones congénitas y no congénitas asociadas no se ha hecho individualizando cada una de las mismas sino en conjunto, pero separando por un lado las congénitas y por otro las no congénitas.

Presentaron raquisquisis a distancia 15 pacientes, en 12 no se encontró ningún defecto de este tipo, y en 8 no se hicieron pruebas suficientes para poder determinar su presencia, en la mayor parte de los casos debido a la temprana edad de los pacientes. El porcentaje se calculó sobre el total de pacientes estudiados y no estudiados (35 pacientes), de modo que el resultado (42.9% de raquisquisis) seguramente es inferior a la realidad. Si consideramos solamente los pacientes con pruebas de imagen obtenemos 15 afectados de 27 estudiados, lo cual significaría el 55,6% de los casos. En 9 pacientes se trataba de una raquisquisis lumbosacra y en 6 sacra. La craniosquisis se ha considerado aparte como defecto subyacente.

Según la clasificación de Frieden, entre nuestros pacientes encontramos la mayoría en el grupo I con 29 casos (82,9%), en el grupo II encontramos 5 pacientes, en el grupo III un solo paciente y ninguno en el resto de grupos.

Según el aspecto clínico de las lesiones dividimos a los pacientes en tres grupos. Con lesiones membranosas encontramos 23, con lesiones atróficas 8 y con lesiones hipertróficas 4.

B) ESTADISTICOS DE LAS VARIABLES NUMERICAS

Estadísticos

		edad	edad madre	edad padre	numero de lesiones	area (cm2)
N	Válidos	35	34	34	35	35
	Perdidos	0	1	1	0	0
Media		9,7591	28,41	30,68	1,26	8,0066
Mediana		6,0000	28,50	31,50	1,00	1,5000
Moda		,17 ^a	27	35	1	,78
Desv. típ.		11,1467	4,53	4,11	,61	15,6079
Mínimo		,07	18	21	1	,03
Máximo		37,00	36	37	3	60,00

a. Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.

Comentarios:

La edad de los pacientes que se recoge es la de la primera visita. No tiene mucho interés dado que se trata de una malformación congénita que todos presentaban en el momento del nacimiento. En general los pacientes más mayores consultaron porque deseaban una reparación de los defectos en cuero cabelludo, mientras que los más jóvenes eran remitidos para diagnóstico.

Resulta más interesante el estudio del año de nacimiento, si se intenta relacionar la malformación con algún factor ambiental: Destacan el año 1992 con 6 pacientes y el año 1998 con 5, en el resto de años entre 1959 y 2003 nacieron entre 0 y 3 pacientes cada año. Este dato aún es más interesante si se considera que en 1992 se detectó un incremento de casos de aplasia cutis en otras comunidades autónomas españolas y que dicho incremento se relacionó con la ingesta de carne de bovino ilícitamente engordado con clenbuterol asociado a antitiroideos como tiouracilo o metimazol. Excluyendo los casos con agregación familiar nacidos en 1992, llama la atención que tanto estos pacientes como los nacidos en 1998 tienen unas características bastante uniformes. Todos se corresponden con el grupo I de Frieden, tienen lesiones únicas y pequeñas de tipo

membranoso y localizadas excepto en dos de los casos, en el vértex. Todos estos datos son indicios de un posible factor etiológico ambiental para estos pacientes.

Respecto a la edad de los padres la media de las madres era de 28.41 y la media de los padres de 30.68 años. En algunas publicaciones se ha intentado relacionar la edad avanzada de los progenitores con la aparición de aplasia cutis y otros trastornos de la línea media²⁰⁵.

En cuanto al número de lesiones, como ya se había comentado en una tabla anterior, lo más frecuente es que se trate de lesiones únicas.

Los resultados referentes al área de las lesiones deben valorarse con cuidado dado que la mayor parte de las lesiones eran muy pequeñas (moda de 0,78 cm²) pero al haber pacientes con lesiones extremadamente extensas la media resulta engañosamente elevada.

C) DISTRIBUCION DE LAS VARIABLES POR SEXO

			sexo	
			femenino	masculino
agregación familiar	no	Recuento	9	16
		% fila	36,0%	64,0%
	sí	Recuento	6	4
		% fila	60,0%	40,0%
localización	resto	Recuento	5	6
		% fila	45,5%	54,5%
	vértex	Recuento	10	14
		% fila	41,7%	58,3%
lesión multiple	unica	Recuento	12	17
		% fila	41,4%	58,6%
	varias	Recuento	3	3
		% fila	50,0%	50,0%
Area (cat)	<2 cm	Recuento	11	12
		% fila	47,8%	52,2%
	2-15 cm	Recuento	2	6
		% fila	25,0%	75,0%
	>15 cm	Recuento	2	2
		% fila	50,0%	50,0%
collarete	no	Recuento	7	12
		% fila	36,8%	63,2%
	sí	Recuento	8	8
		% fila	50,0%	50,0%
lesión subyacente	no	Recuento	13	18
		% fila	41,9%	58,1%
	sí	Recuento	2	2
		% fila	50,0%	50,0%
raquisquisis	no	Recuento	4	8
		% fila	33,3%	66,7%
	sí	Recuento	7	8
		% fila	46,7%	53,3%
alteracion LM (incluye raquisquisis)	no	Recuento	2	5
		% fila	28,6%	71,4%
	sí	Recuento	10	14
		% fila	41,7%	58,3%
otras alteraciones congénitas	no	Recuento	2	7
		% fila	22,2%	77,8%
	sí	Recuento	13	13
		% fila	50,0%	50,0%
tipo de Frieden	1	Recuento	12	17
		% fila	41,4%	58,6%
	2	Recuento	3	2
		% fila	60,0%	40,0%
	3	Recuento	0	1
		% fila	,0%	100,0%
tipo clínico	atrófica	Recuento	3	5
		% fila	37,5%	62,5%
	hipertrófica	Recuento	1	3
		% fila	25,0%	75,0%
	membranosa	Recuento	11	12
		% fila	47,8%	52,2%

Comentarios:

En lo referente a la agregación de las variables según el sexo de los pacientes lo más llamativo es que entre las mujeres existe una mayor tendencia a la agregación familiar (60% de los casos de agregación), y que las formas clínicas atrófica e hipertrófica son porcentualmente más frecuentes entre los hombres.

En el resto de características no hay grandes diferencias entre los dos sexos.

4.2.2. ANALISIS ESTADISTICO DE LAS RELACIONES ENTRE LAS DISTINTAS CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO

D) TABLAS DE CONTINGENCIA, MEDIDAS DE ASOCIACION (ODDS RATIO) Y PRUEBAS DE SIGNIFICACION ESTADISTICA

Aunque se han estudiado todas las combinaciones posibles entre las diferentes variables, solamente se exponen a continuación aquellas en las que se ha encontrado una asociación significativa o marginalmente significativa, que son:

- a) Número de lesiones * raquisquisis
- b) Collarete * raquisquisis
- c) Alteración de la línea media * raquisquisis
- d) Tipo clínico * raquisquisis
- e) Area categorizada de las lesiones* agregación familiar
- f) Tipo de Frieden * agregación familiar
- g) Tipo clínico * agregación familiar
- h) Defecto subyacente * localización de la lesión
- i) Tipo clínico * localización de la lesión
- j) Lesión subyacente * área categorizada
- k) Tipo de Frieden * área categorizada de las lesiones
- l) Tipo clínico * área categorizada de las lesiones
- m) Alteración de la línea media * collarete
- n) Tipo de Frieden * defecto subyacente
- o) Tipo clínico * defecto subyacente
- p) Tipo clínico * otras alteraciones congénitas
- q) Tipo clínico * tipo de Frieden

a) Número de lesiones * raquisquisis

Tabla de contingencia

Recuento

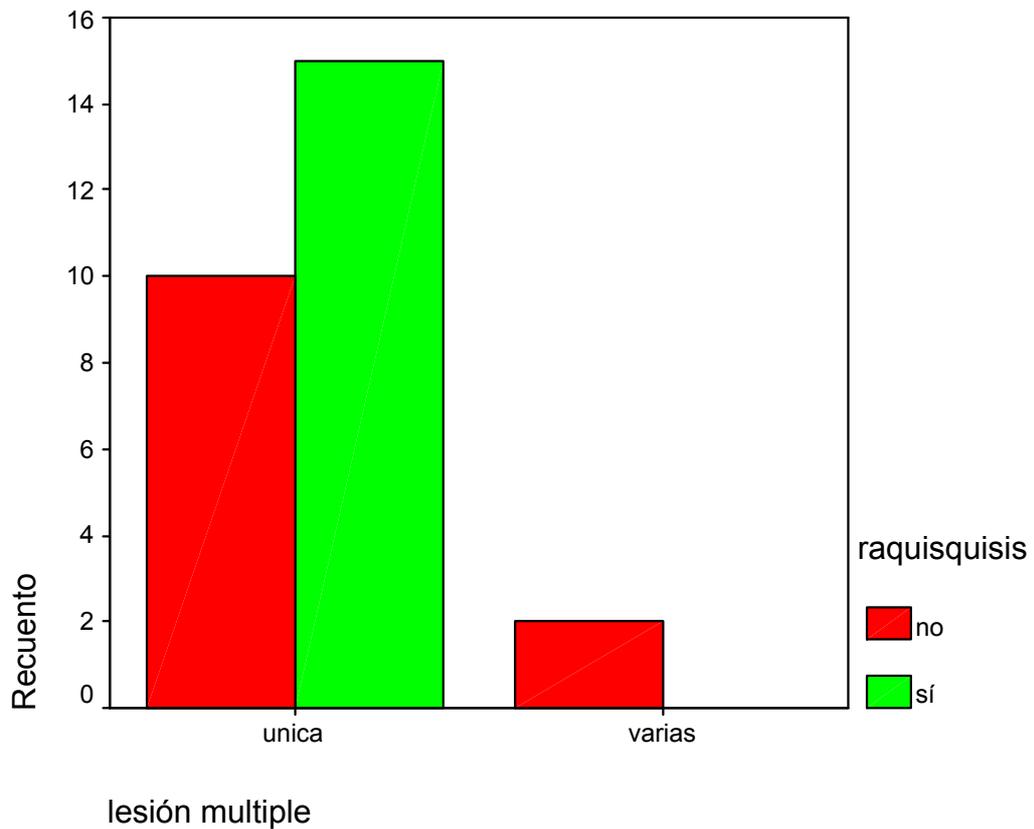
		raquisquisis		Total
		no	sí	
lesión múltiple	única	10	15	25
	varias	2		2
Total		12	15	27

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,700 ^b	1	,100		
Corrección por continuidad	,817	1	,366		
Razón de verosimilitud	3,445	1	,063		
Estadístico exacto de Fisher				,188	,188
Asociación lineal por lineal	2,600	1	,107		
N de casos válidos	27				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,89.



Comentario:

Es muy llamativo el hecho de que aparentemente parece existir una mayor posibilidad de raquisquisis en aquellos casos que presentan una sola lesión de aplasia cutis en el cuero cabelludo frente a los casos de múltiples lesiones. De hecho no se ha encontrado ninguna raquisquisis entre los pacientes con múltiples lesiones. Sin embargo debe tenerse en cuenta que no se dispone de pruebas complementarias de imagen que confirmen la presencia o ausencia de raquisquisis en todos los casos, por lo que no se debería sacar ninguna conclusión importante de este hallazgo. Concretamente en 4 de los 6 pacientes con múltiples lesiones no hay pruebas suficientes, y solamente 27 de los 35 han sido suficientemente estudiados en este aspecto. Además hay que valorar en su medida que se trata de una relación solo marginalmente significativa con una p de 0.118.

b) collarete * raquisquis

Tabla de contingencia

Recuento		raquisquis		Total
		no	sí	
collarete	no	10	7	17
	sí	2	8	10
Total		12	15	27

Pruebas de chi-cuadrado

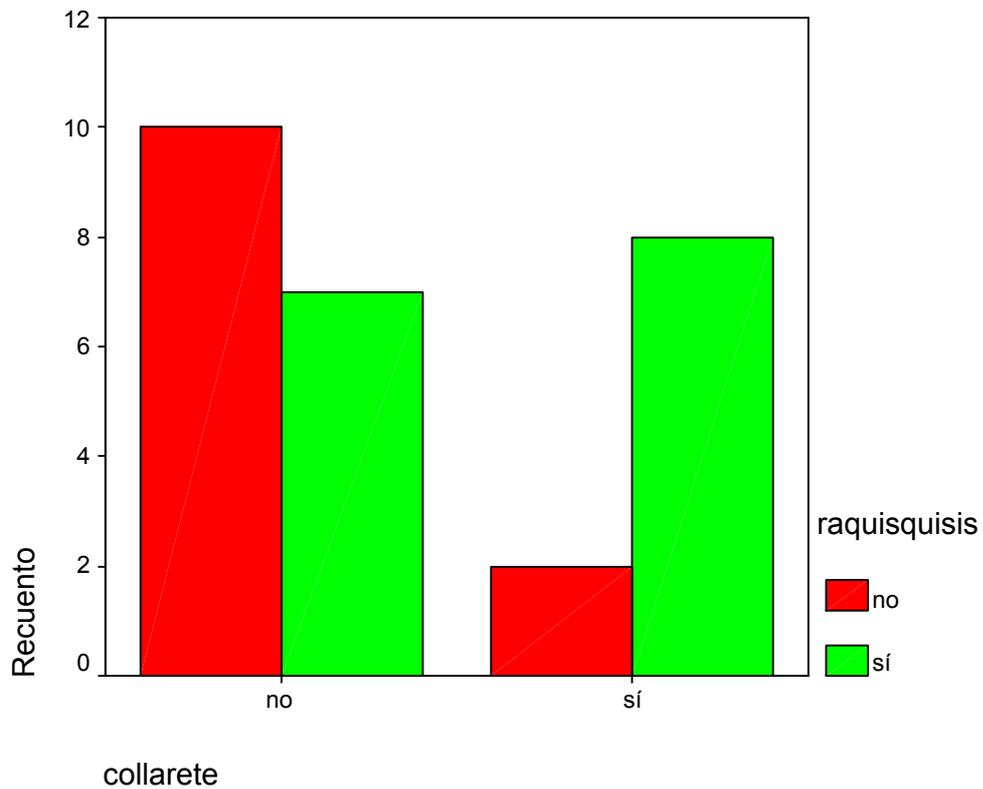
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,844 ^b	1	,050		
Corrección por continuidad	2,432	1	,119		
Razón de verosimilitud	4,053	1	,044		
Estadístico exacto de Fisher				,107	,058
Asociación lineal por lineal	3,701	1	,054		
N de casos válidos	27				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 4,44.

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para collarete (no / sí)	5,714	,920	35,476
Para la cohorte raquisquis = no	2,941	,800	10,812
Para la cohorte raquisquis = sí	,515	,269	,983
N de casos válidos	27		



Comentario:

A la vista de estos resultados parece existir una relación entre la presencia de collarete (alrededor de las lesiones de aplasia cutis de cuero cabelludo) y la presencia de raquisquisis o cráneo-raquisquisis. La asociación entre el signo del collarete y la presencia de tejido neural ectópico, así como con los defectos de cierre de tubo neural, ya había sido señalada con anterioridad en la literatura, aunque sin suficiente evidencia. Además destaca sobremanera el hecho de que hasta ahora se había relacionado este collarete (o la presencia de aplasia cutis o de otros defectos), con defectos de cierre subyacentes. Existen muchos casos publicados de tales lesiones localizadas en la línea media de la espalda, o en el cuero cabelludo, asociados a distintos defectos espinales o craneales respectivamente. Lo que destaca en este grupo de pacientes, es el hecho de que

mientras que las lesiones de aplasia cutis estudiadas se localizan en todos los casos en cuero cabelludo, sin embargo, encontramos la raquisquisis a distancia. Por lo tanto se puede deducir que este collarete al menos (aun no podemos decir si también la presencia de aplasia cutis) es un marcador de presencia de raquisquisis oculta a distancia. Esta relación también debe valorarse con cautela dado el valor solo marginalmente significativo de la p de 0,107.

c) Alteración de la línea media * raquisquisis

Tabla de contingencia

Recuento

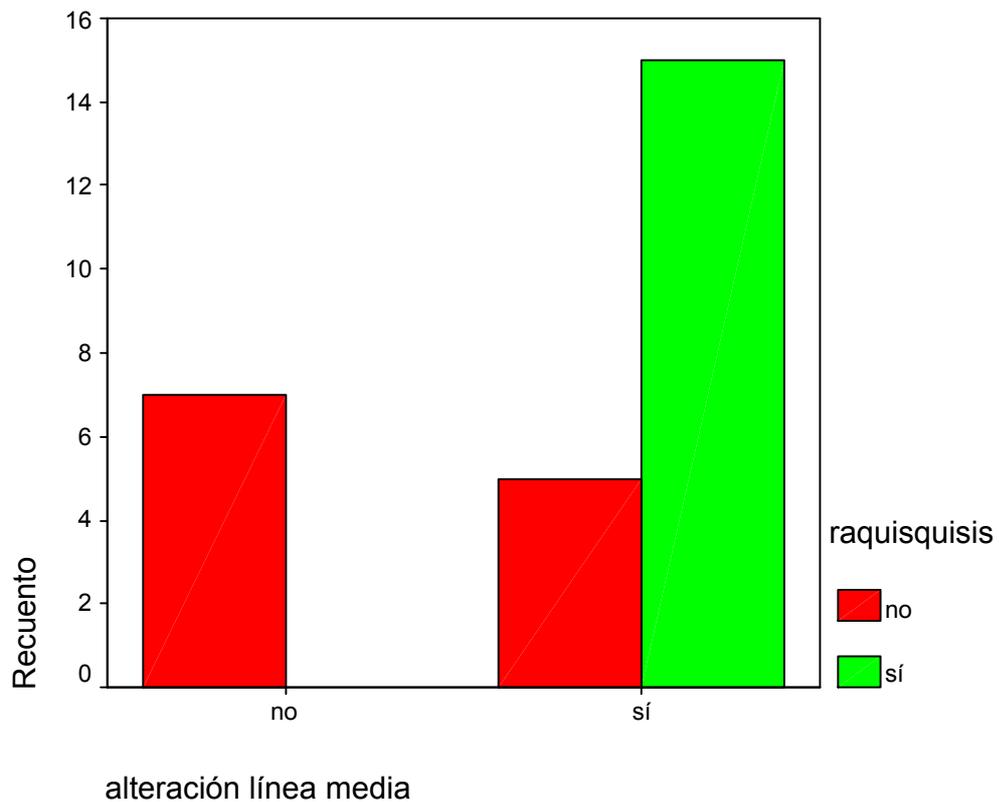
		raquisquisis		Total
		no	sí	
alteración línea media	no	7		7
	sí	5	15	20
Total		12	15	27

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	11,813 ^b	1	,001		
Corrección por continuidad	8,970	1	,003		
Razón de verosimilitud	14,603	1	,000		
Estadístico exacto de Fisher				,001	,001
Asociación lineal por lineal	11,375	1	,001		
N de casos válidos	27				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 3,11.



Comentario:

La línea media en este análisis comprende aquellas alteraciones, aparte de la propia aplasia cutis, que se localizan en la línea media, incluyendo la propia raquisquisis, es decir, que incluye cualquier alteración de la línea media. Por lo tanto se produce una redundancia ya que la raquisquisis es una alteración de la línea media, y de ahí que se obtengan unos resultados engañosamente significativos (p menor de 0,01). Este análisis no tiene ningún valor. Para poder valorar esta relación tenemos que remitirnos a la relación entre la variable línea media (excepto raquisquisis) * raquisquisis.

d) Tipo clínico * raquisquisis

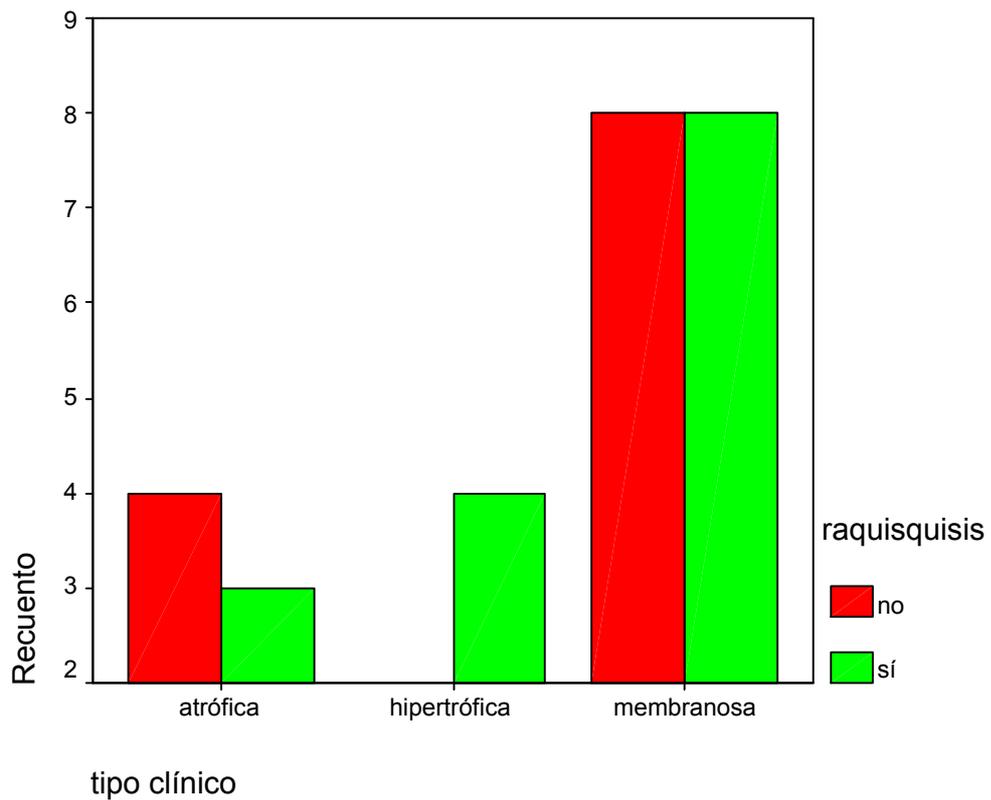
Tabla de contingencia tipo clínico * raquisquisis

Recuento		raquisquisis		Total
		no	sí	
tipo	atrófica	4	3	7
clínico	hipertrófica		4	4
	membranosa	8	8	16
Total		12	15	27

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,857 ^a	2	,145
Razón de verosimilitud	5,355	2	,069
Asociación lineal por lineal	,000	1	1,000
N de casos válidos	27		

a. 4 casillas (66,7%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,78.



Comentario:

Parece, a la vista de estos resultados, que las formas hipertróficas de aplasia cutis tienen una mayor posibilidad de asociar raquisquisis a distancia que las formas atrófica y membranosa. No se dispone de estudios previos sobre esta cuestión ya que nunca antes se había clasificado las aplasias cutis bajo este criterio. Los resultados son marginalmente significativos con una p de 0,145.

e) Area categorizada de las lesiones * agregación familiar

Tabla de contingencia

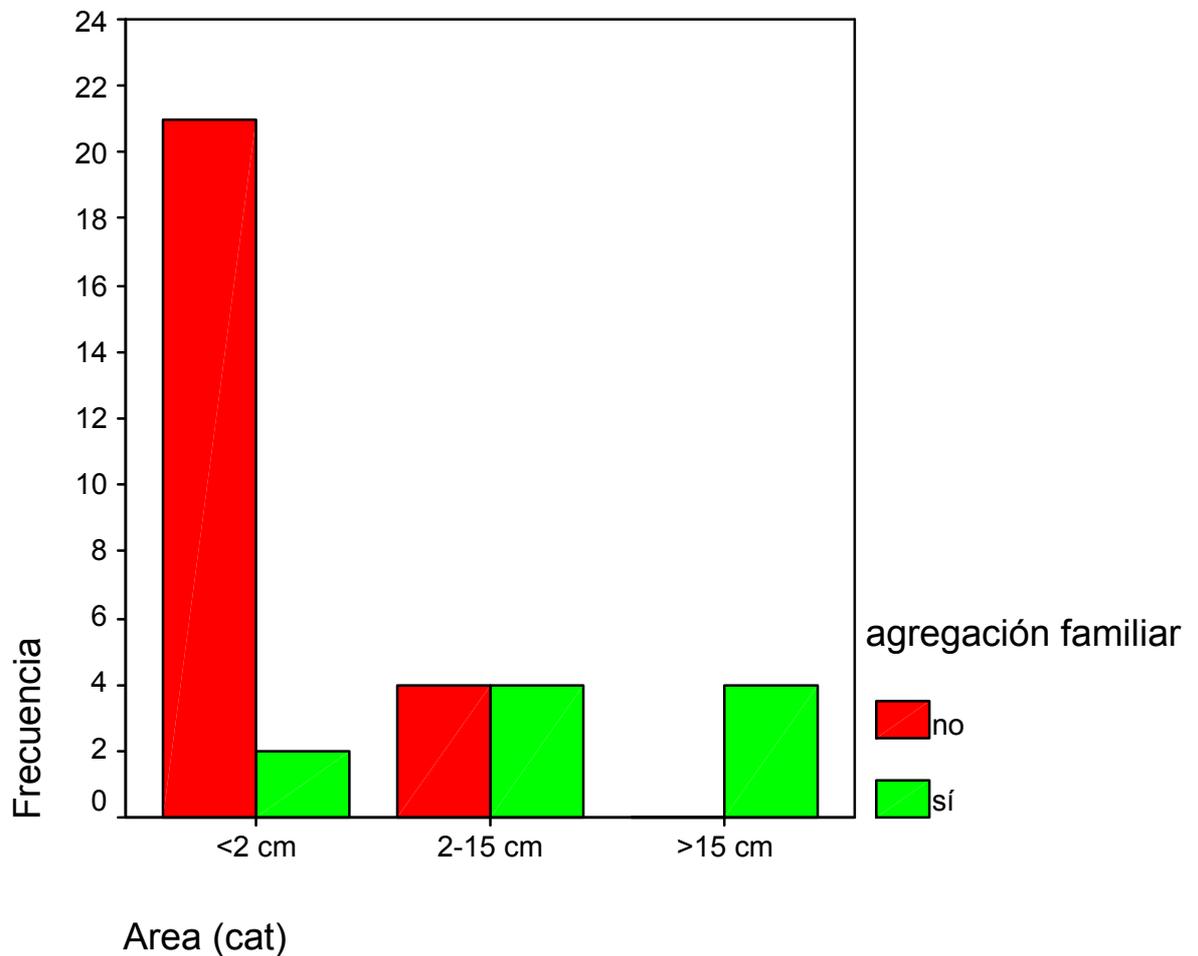
Recuento

		agregación familiar		Total
		no	sí	
Area	<2 cm	21	2	23
(cat)	2-15 cm	4	4	8
	>15 cm		4	4
Total		25	10	35

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	16,252 ^a	2	,000
Razón de verosimilitud	17,198	2	,000
Asociación lineal por lineal	15,742	1	,000
N de casos válidos	35		

a. 3 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.
La frecuencia mínima esperada es 1,14.



Comentarios:

En este grupo de pacientes, las lesiones de mayor tamaño son las que tienen también mayor tendencia a la agregación familiar. Esta tendencia va disminuyendo progresivamente al disminuir el tamaño de las lesiones, tal y como puede observarse en la gráfica. Además se ha obtenido este resultado con una p significativa menor de 0,01. Esta tendencia no se había publicado tampoco con anterioridad a este estudio.

f) Tipo de Frieden * agregación familiar

Tabla de contingencia

Recuento

		agregación familiar		Total
		no	sí	
Tipo de Frieden	tipo 1	24	5	29
	tipos 2-3	1	5	6
Total		25	10	35

Pruebas de chi-cuadrado

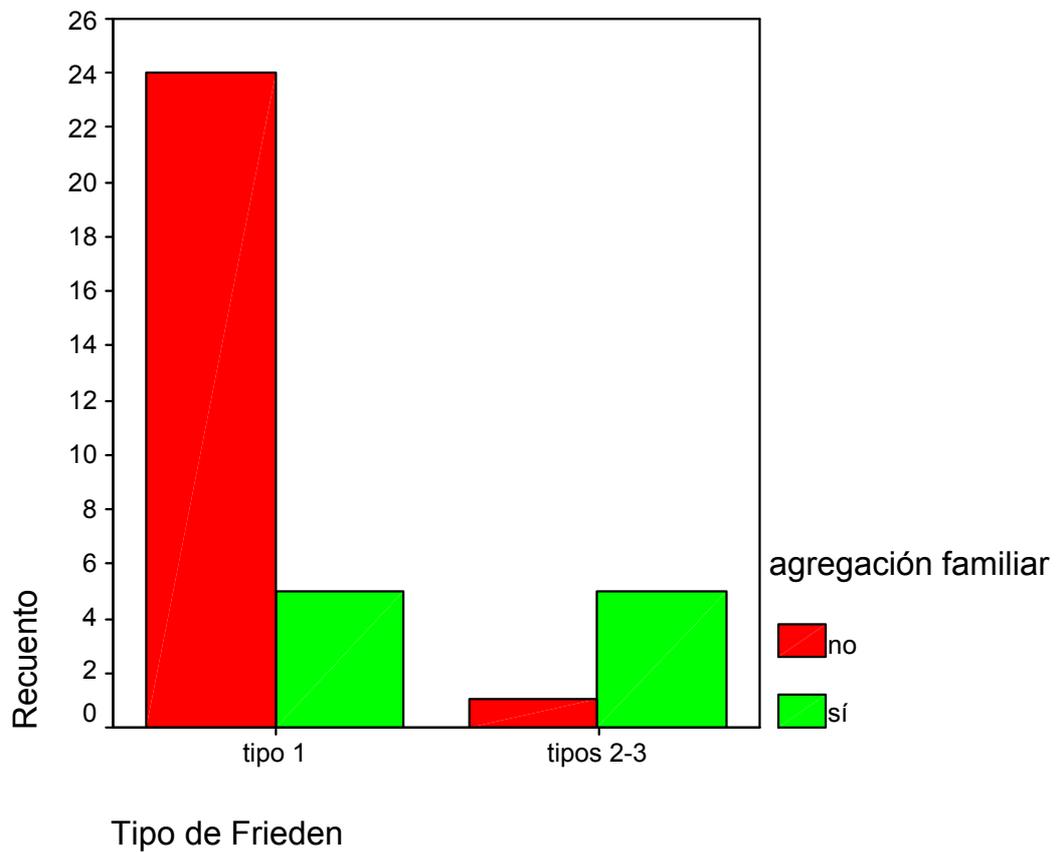
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	10,641 ^b	1	,001		
Corrección por continuidad	7,649	1	,006		
Razón de verosimilitud	9,810	1	,002		
Estadístico exacto de Fisher				,004	,004
Asociación lineal por lineal	10,337	1	,001		
N de casos válidos	35				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,71.

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para Tipo de Frieden (tipo 1 / tipos 2-3)	24,000	2,281	252,490
Para la cohorte agregación familiar = no	4,966	,823	29,946
Para la cohorte agregación familiar = sí	,207	,086	,496
N de casos válidos	35		



Comentarios:

También resulta significativa la asociación del tipo de Frieden I con la agregación familiar (con p menor de 0,01) frente a los tipos II y III de Frieden. Sin embargo este resultado, aunque significativo, debe tomarse con cautela dado que la muestra de pacientes con tipos de Frieden diferentes al I es muy escasa. Este resultado es consecuente con lo publicado con la propia Frieden que ya apuntaba que en este grupo de pacientes la mayoría de casos eran esporádicos.

g) Tipo clínico * agregación familiar

Tabla de contingencia tipo clínico * agregación familiar

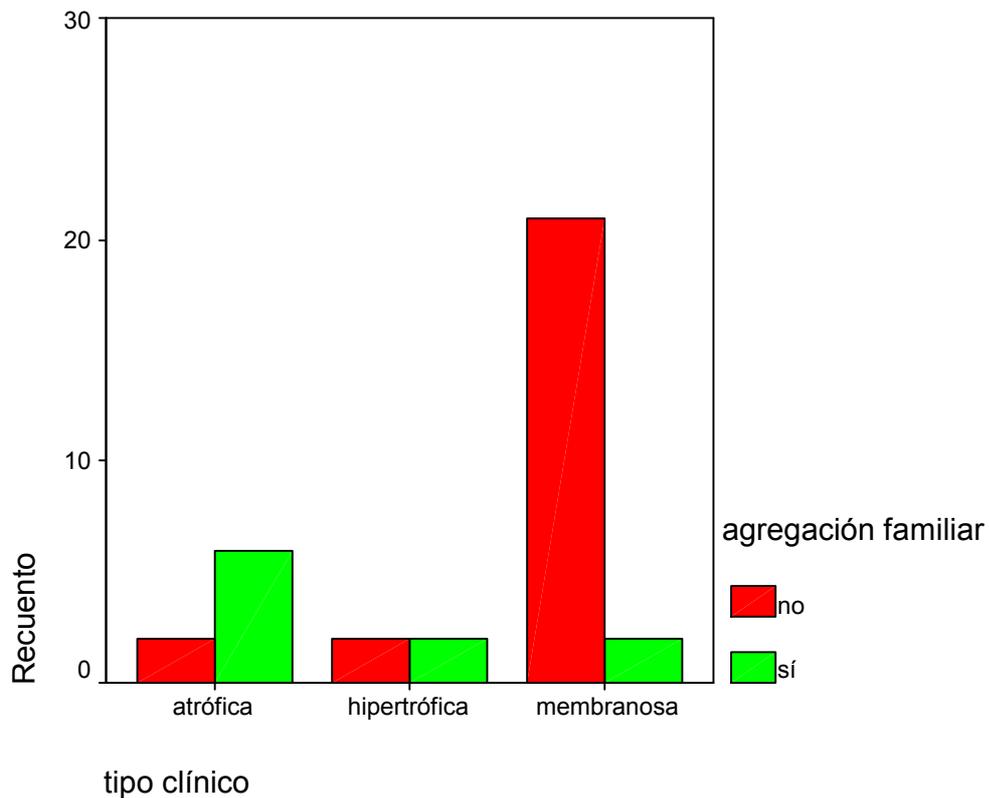
Recuento

		agregación familiar		Total
		no	sí	
tipo	atrófica	2	6	8
clínico	hipertrófica	2	2	4
	membranosa	21	2	23
Total		25	10	35

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	13,802 ^a	2	,001
Razón de verosimilitud	13,746	2	,001
Asociación lineal por lineal	13,300	1	,000
N de casos válidos	35		

a. 3 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.
La frecuencia mínima esperada es 1,14.



Comentarios:

Existe una asociación significativa (con p de <0,01) entre el tipo clínico de las lesiones y la agregación familiar, de modo que el tipo membranoso es el que menos se hereda, mientras que la forma atrófica tiene mayor tendencia a heredarse.

Estos resultados contrastan bien con los recientemente publicados por Baselga et al²⁶⁷, que a partir de un meta-análisis de 16 familias sacadas de diferentes artículos de la literatura inglesa, concluyen que la aplasia cutis congénita familiar se asocia con más frecuencia con un patrón irregular no membranoso de aplasia cutis, que con la típica forma membranosa, y que las formas esporádicas no familiares se asocian más con el patrón membranoso. En las fotografías de este artículo puede comprobarse que el patrón no membranoso considerado por estos autores es equiparable al patrón atrófico de nuestro estudio

h) Defecto subyacente * Localización de la lesión

Tabla de contingencia

Recuento		localización		Total
		resto	vértex	
lesión subyacente	no	8	23	31
	sí	3	1	4
Total		11	24	35

Pruebas de chi-cuadrado

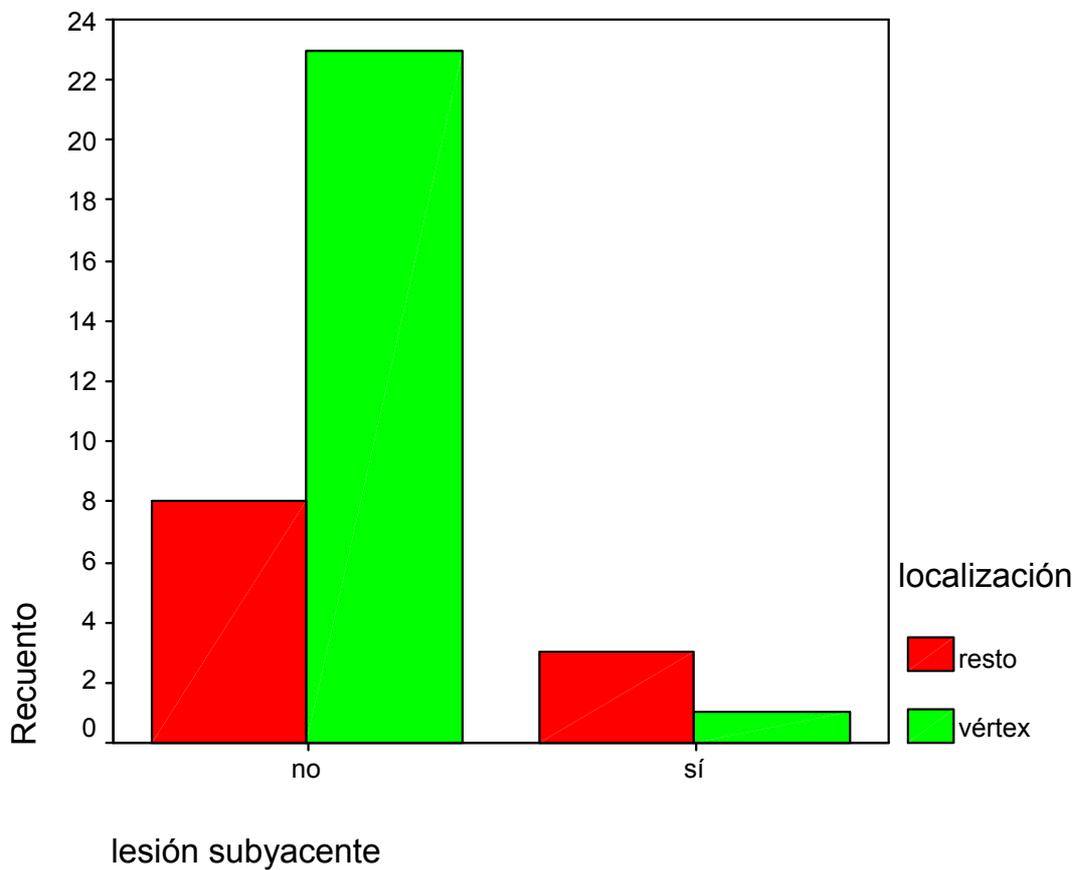
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,978 ^b	1	,046		
Corrección por continuidad	2,023	1	,155		
Razón de verosimilitud	3,672	1	,055		
Estadístico exacto de Fisher				,082	,082
Asociación lineal por lineal	3,865	1	,049		
N de casos válidos	35				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,26.

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para lesión subyacente (no / sí)	,116	,010	1,280
Para la cohorte localización = resto	,344	,151	,783
Para la cohorte localización = vértex	2,968	,537	16,409
N de casos válidos	35		



Comentario:

Parece que las lesiones de aplasia cutis localizadas en vértex tienen una menor probabilidad de asociar defectos óseos subyacentes que las del resto de localizaciones. El resultado es marginalmente significativo con p de 0,082 pero hay que tener en cuenta que el único caso de los localizados en vértex que asocia defecto óseo subyacente (caso 16) también tenía lesiones de aplasia cutis sobre la línea media parieto-occipital. Por tanto podría concluirse que la presencia de aplasia cutis de cuero cabelludo fuera del vértex aumenta el riesgo de lesiones óseas subyacentes.

i) Tipo clínico * localización

Tabla de contingencia tipo clínico * localización

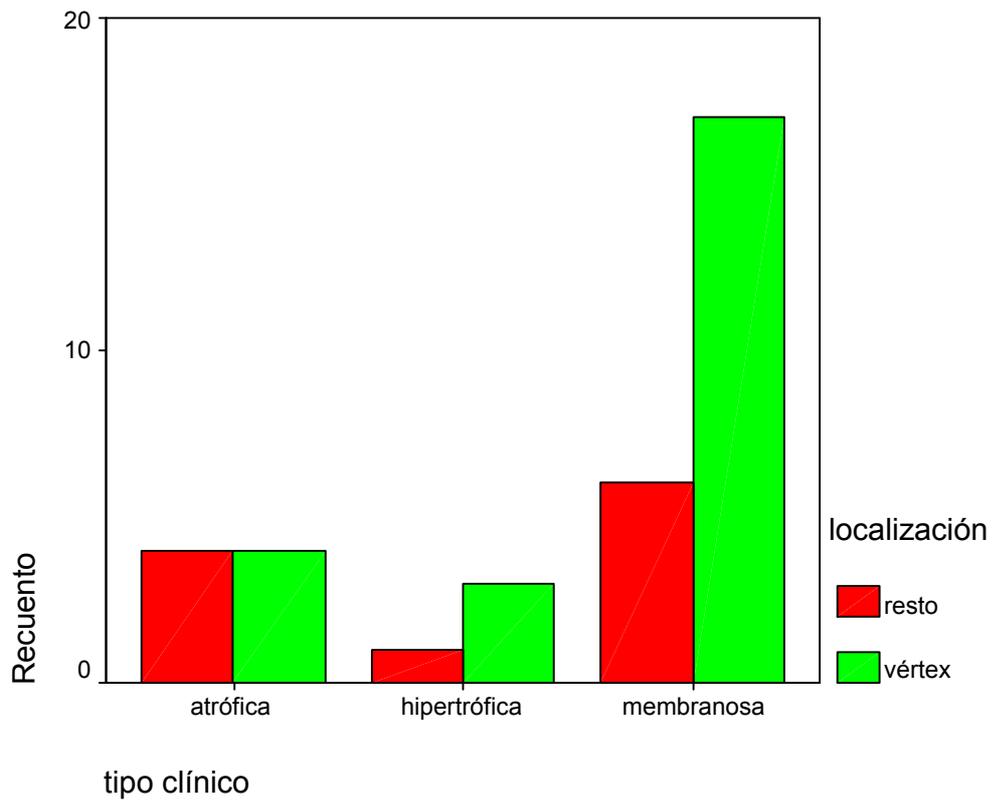
Recuento

		localización		Total
		resto	vértex	
tipo	atrófica	4	4	8
clínico	hipertrófica	1	3	4
	membranosa	6	17	23
Total		11	24	35

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,662 ^a	2	,436
Razón de verosimilitud	1,583	2	,453
Asociación lineal por lineal	1,352	1	,245
N de casos válidos	35		

a. 3 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.
La frecuencia mínima esperada es 1,26.



Comentarios:

Aunque no se ha obtenido un resultado significativo, (p 0.436), a la vista de la tabla se observa una cierta tendencia que sugiere que también puede existir una relación entre la localización de las lesiones y su tipo clínico, de manera que la forma membranosa suele localizarse en el vértex y no en otras zonas. Los tipos clínicos atrófico e hipertrófico no tienen tanta tendencia a predominar en una localización.

j) Lesión subyacente * Area categorizada de las lesiones

Tabla de contingencia

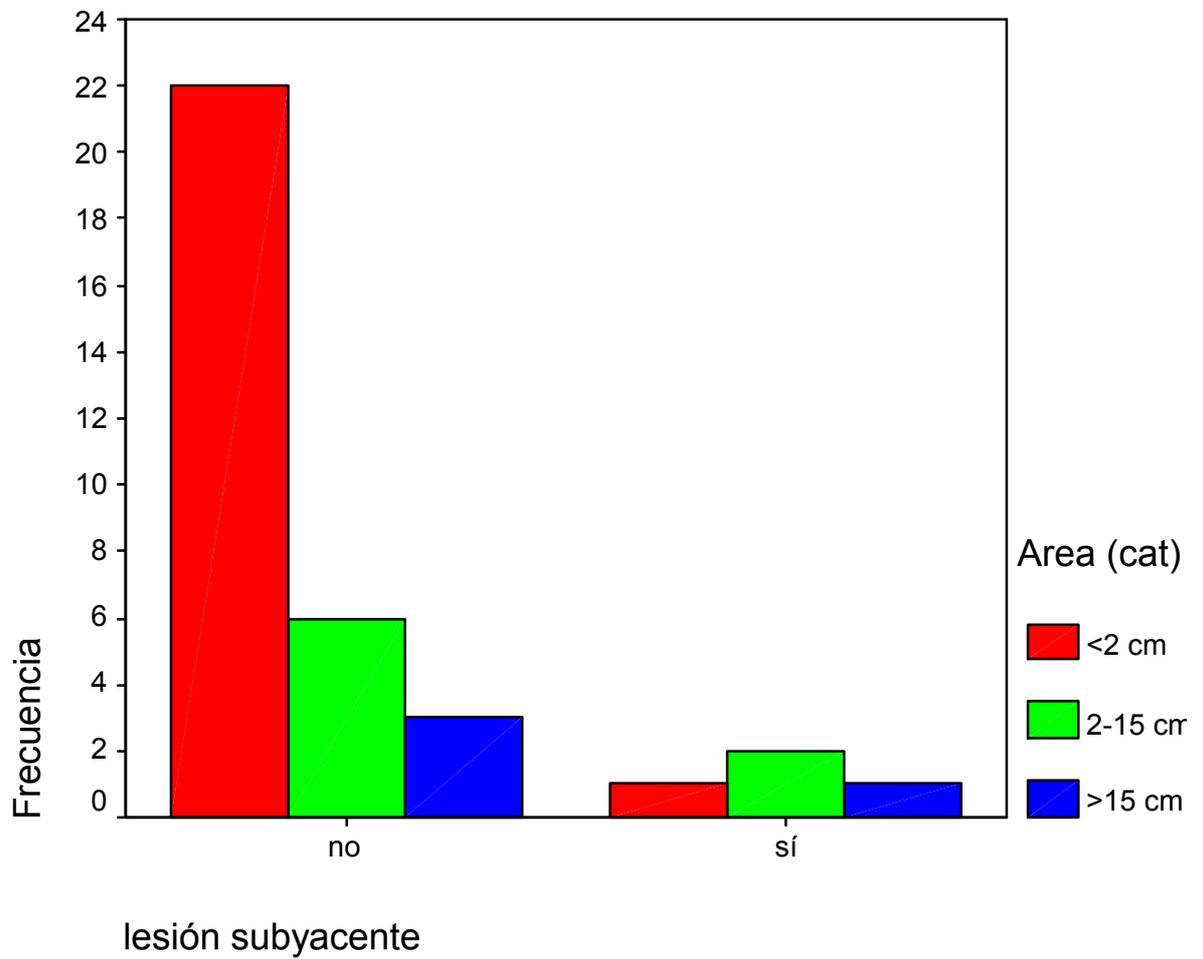
Recuento

		Area (cat)			Total
		<2 cm	2-15 cm	>15 cm	
lesión subyacente	no	22	6	3	31
	sí	1	2	1	4
Total		23	8	4	35

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,323 ^a	2	,190
Razón de verosimilitud	3,154	2	,207
Asociación lineal por lineal	2,712	1	,100
N de casos válidos	35		

a. 4 casillas (66,7%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.
La frecuencia mínima esperada es ,46.



Comentario:

Parece existir una relación (marginamente significativa con p de 0,190) entre el área de la lesión y la presencia de lesiones subyacentes, de manera que las lesiones más pequeñas asocian con menor frecuencia dichos defectos (de las 23 lesiones menores de 2 cm², solo una asociaba un defecto subyacente y éste era el más leve de los cuatro defectos subyacentes detectados).

k) Tipo de Frieden * Area categorizada de las lesiones

Tabla de contingencia

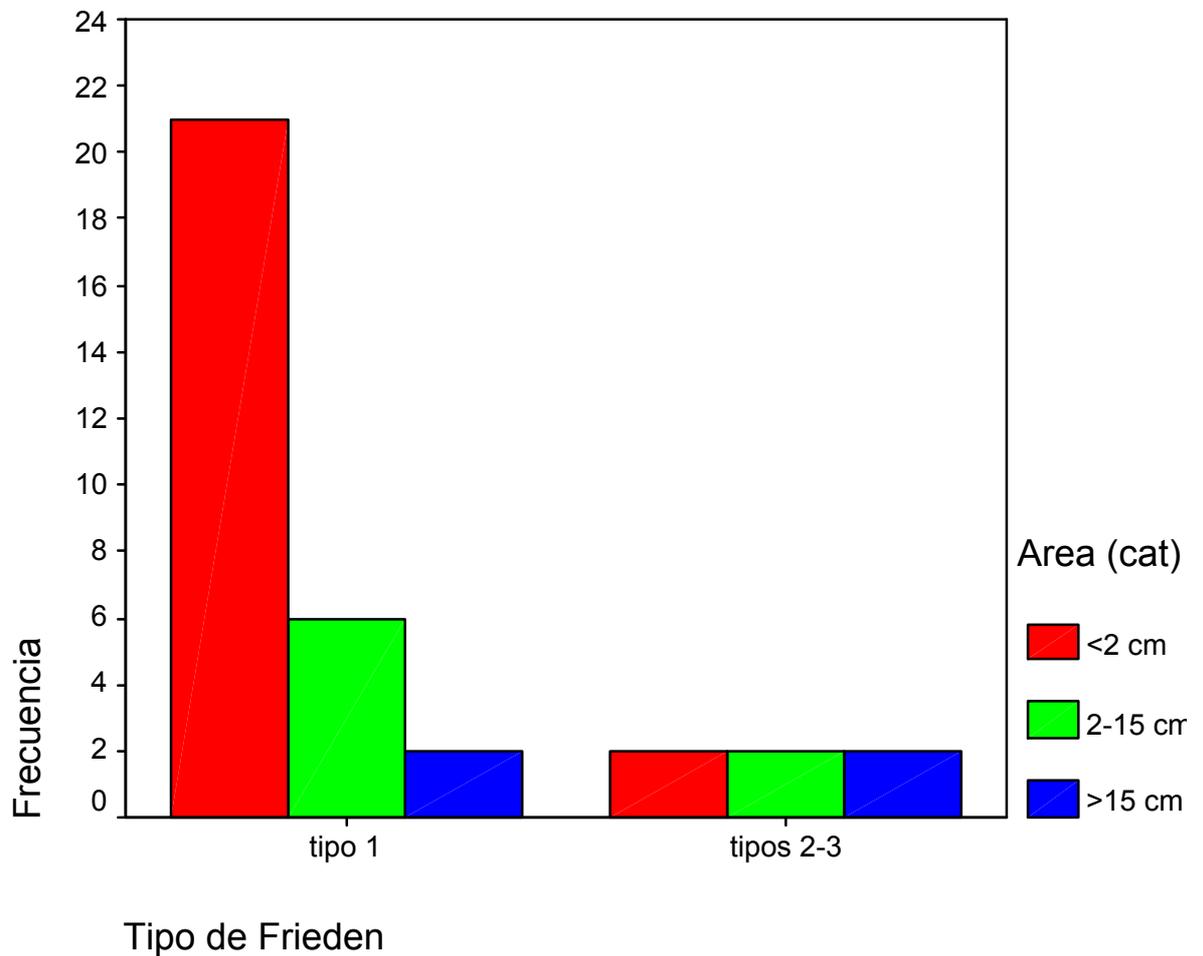
Recuento

		Area (cat)			Total
		<2 cm	2-15 cm	>15 cm	
Tipo de Frieden	tipo 1	21	6	2	29
	tipos 2-3	2	2	2	6
Total		23	8	4	35

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,543 ^a	2	,103
Razón de verosimilitud	3,937	2	,140
Asociación lineal por lineal	4,348	1	,037
N de casos válidos	35		

a. 4 casillas (66,7%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,69.



Comentario:

Existe una relación entre los grupos de Frieden y el área de las lesiones. Los pacientes pertenecientes al grupo I de Frieden tienen las lesiones de menor tamaño, en general, que los de los grupos II y III. La p en este caso es marginalmente significativa (0,103).

1) Tipo clínico * Área categorizada de las lesiones

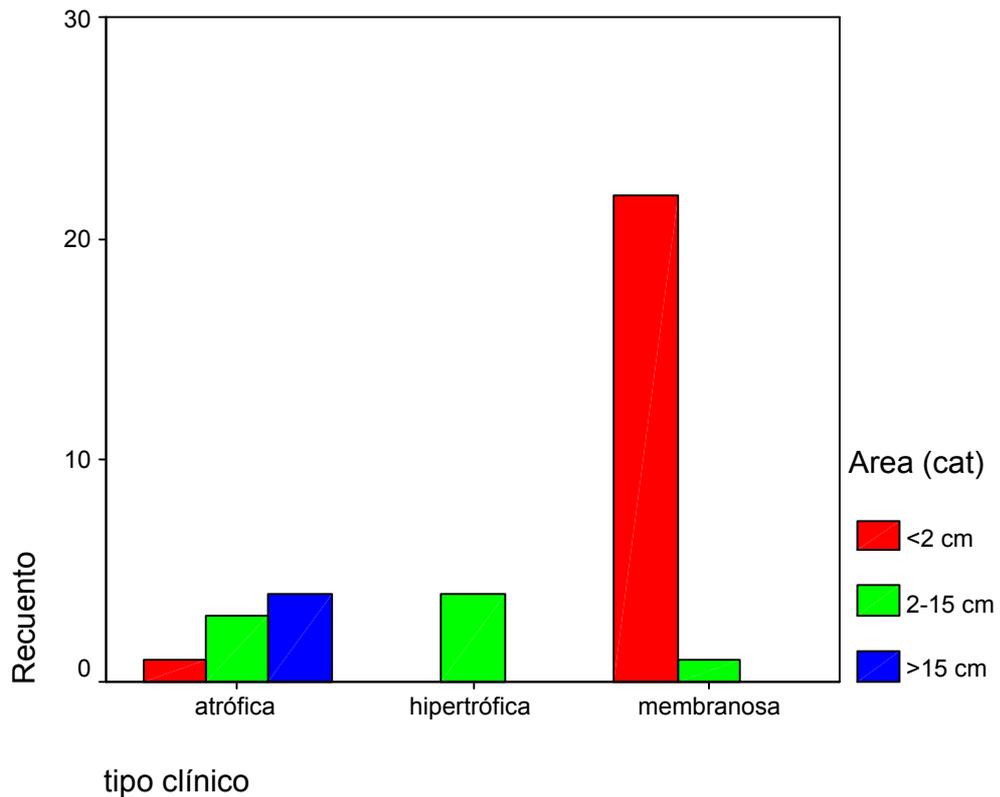
Tabla de contingencia tipo clínico * Área (cat)

Recuento		Área (cat)			Total
		<2 cm	2-15 cm	>15 cm	
tipo clínico	atrófica	1	3	4	8
	hipertrófica		4		4
	membranosa	22	1		23
Total		23	8	4	35

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	37,325 ^a	4	,000
Razón de verosimilitud	36,464	4	,000
Asociación lineal por lineal	23,565	1	,000
N de casos válidos	35		

a. 6 casillas (66,7%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,46.



Comentario:

Existe una relación significativa (con una $p < 0,01$) entre el tipo clínico y el área de las lesiones. Destaca el hecho de que todas las lesiones de más de 15 cm² excepto una son atróficas y que la gran mayoría de las de menos de 2 cm² son membranosas. Como todos los otros resultados referentes al tipo clínico, se trata de unos datos novedosos porque las aplasias cutis no se habían clasificado de esta forma hasta este estudio.

m) Alteración de la línea media * collarete

Tabla de contingencia

Recuento

		collarete		Total
		no	sí	
alteración línea	no	8	3	11
media	sí	11	13	24
Total		19	16	35

Pruebas de chi-cuadrado

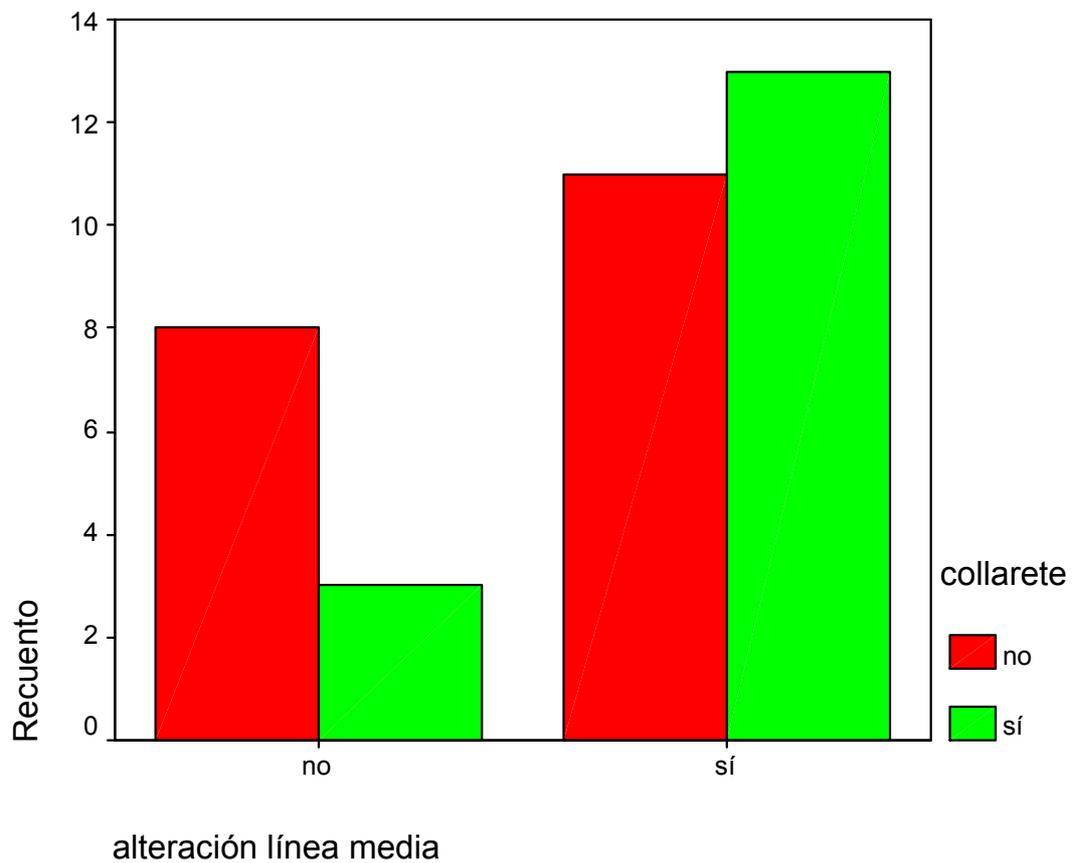
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,198 ^b	1	,138		
Corrección por continuidad	1,248	1	,264		
Razón de verosimilitud	2,268	1	,132		
Estadístico exacto de Fisher				,167	,132
Asociación lineal por lineal	2,136	1	,144		
N de casos válidos	35				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 5,03.

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para alteración línea media (no / sí)	3,152	,668	14,862
Para la cohorte collarete = no	1,587	,901	2,794
Para la cohorte collarete = sí	,503	,179	1,414
N de casos válidos	35		



Comentario:

La presencia de collarete es mayor en los casos con alteraciones de la línea media (de 16 casos con collarete, 13 asocian alteración de la línea media)

Este resultado confirmaría la hipótesis de Commens³⁹ sobre el signo del collarete como marcador de defectos neuroectodérmicos y la de Drolet¹⁰ que relaciona las aplasias cutis membranosas con collarete con los defectos de cierre del tubo neural. Se obtiene una p marginalmente significativa de 0,138.

n) Tipo de Frieden * defecto subyacente

Tabla de contingencia

Recuento

		lesión subyacente		Total
		no	sí	
Tipo de Frieden	tipo 1	28	1	29
	tipos 2-3	3	3	6
Total		31	4	35

Pruebas de chi-cuadrado

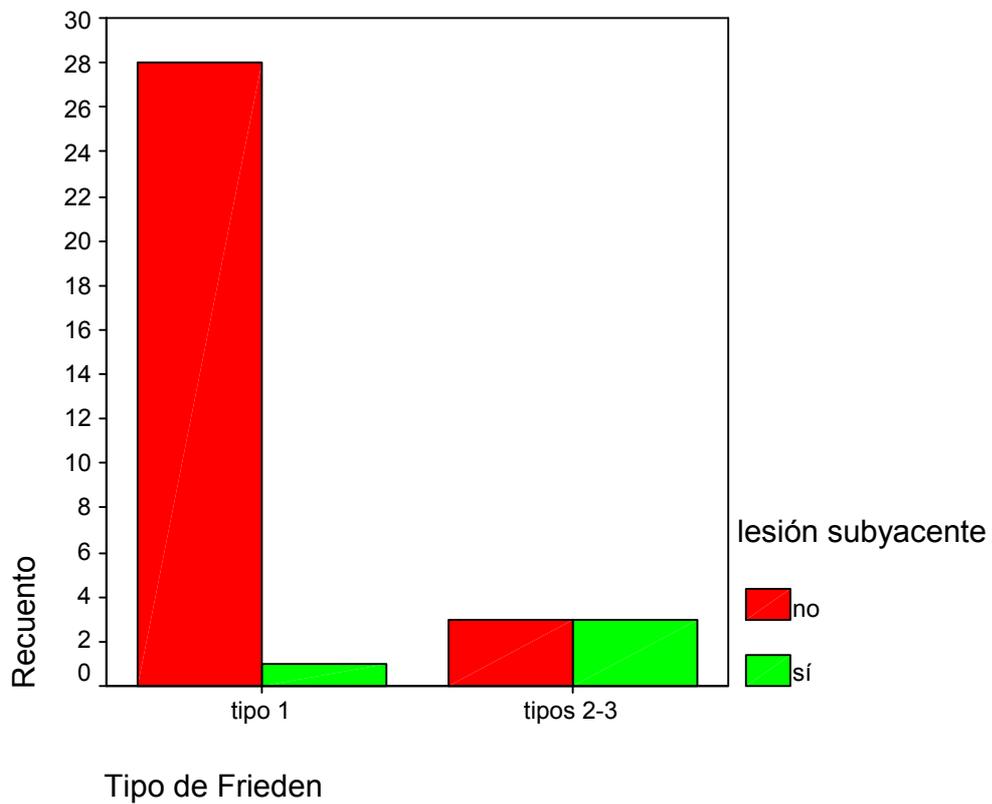
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	10,643 ^b	1	,001		
Corrección por continuidad	6,541	1	,011		
Razón de verosimilitud	7,859	1	,005		
Estadístico exacto de Fisher				,011	,011
Asociación lineal por lineal	10,339	1	,001		
N de casos válidos	35				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,69.

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para Tipo de Frieden (tipo 1 / tipos 2-3)	28,000	2,170	361,215
Para la cohorte lesión subyacente = no	1,931	,865	4,311
Para la cohorte lesión subyacente = sí	,069	,009	,555
N de casos válidos	35		



Comentario:

Los pacientes del grupo I de Frieden tiene menor posibilidad de defecto subyacente que los de los grupos II y III. De 29 pacientes clasificados como clase I de Frieden, solamente 1 asociaba defectos subyacentes. Esta relación es significativa con una p de 0,011, y confirma los resultados obtenidos en la mayoría de los artículos consultados.

o) Tipo clínico * defecto subyacente

Tabla de contingencia tipo clínico * lesión subyacente

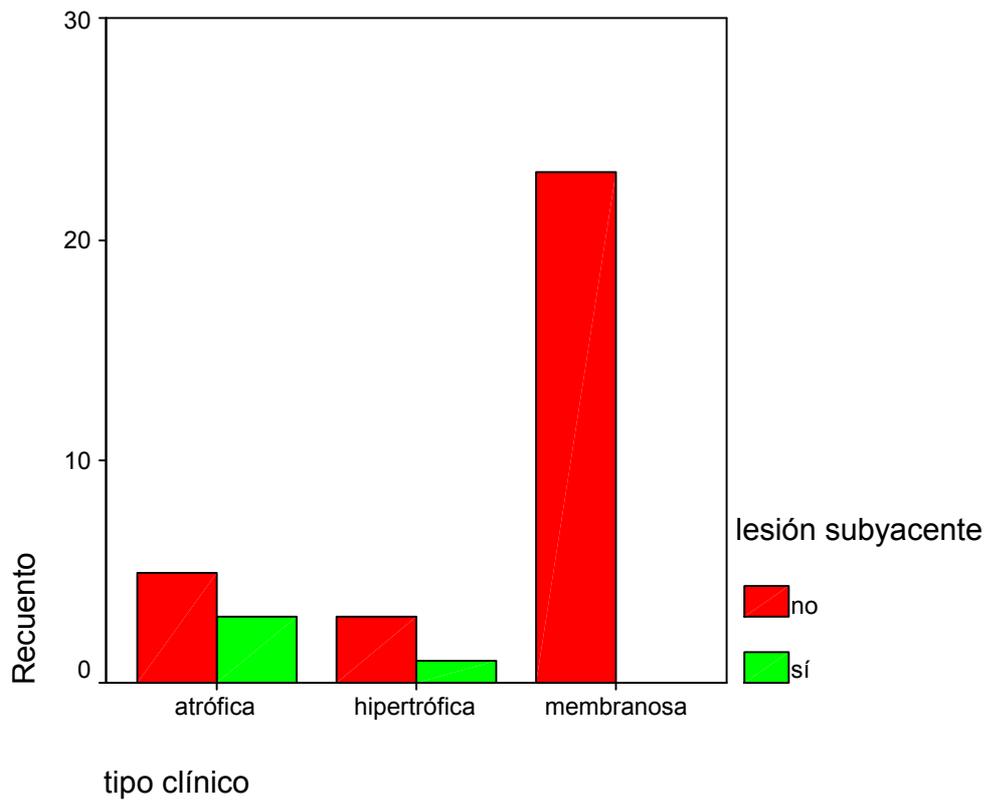
Recuento

		lesión subyacente		Total
		no	sí	
tipo	atrófica	5	3	8
clínico	hipertrófica	3	1	4
	membranosa	23		23
Total		31	4	35

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	9,068 ^a	2	,011
Razón de verosimilitud	9,793	2	,007
Asociación lineal por lineal	8,680	1	,003
N de casos válidos	35		

a. 4 casillas (66,7%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.
La frecuencia mínima esperada es ,46.



Comentario:

La forma membranosa no asocia defectos subyacentes (0 de 23). Dichos defectos solamente aparecen, en este grupo de pacientes, en los casos de tipo atrófico o hipertrófico. Esta relación es significativa con una p de 0,011.

p) Tipo clínico * otras alteraciones congénitas

Tabla de contingencia tipo clínico * otras alteraciones congénitas

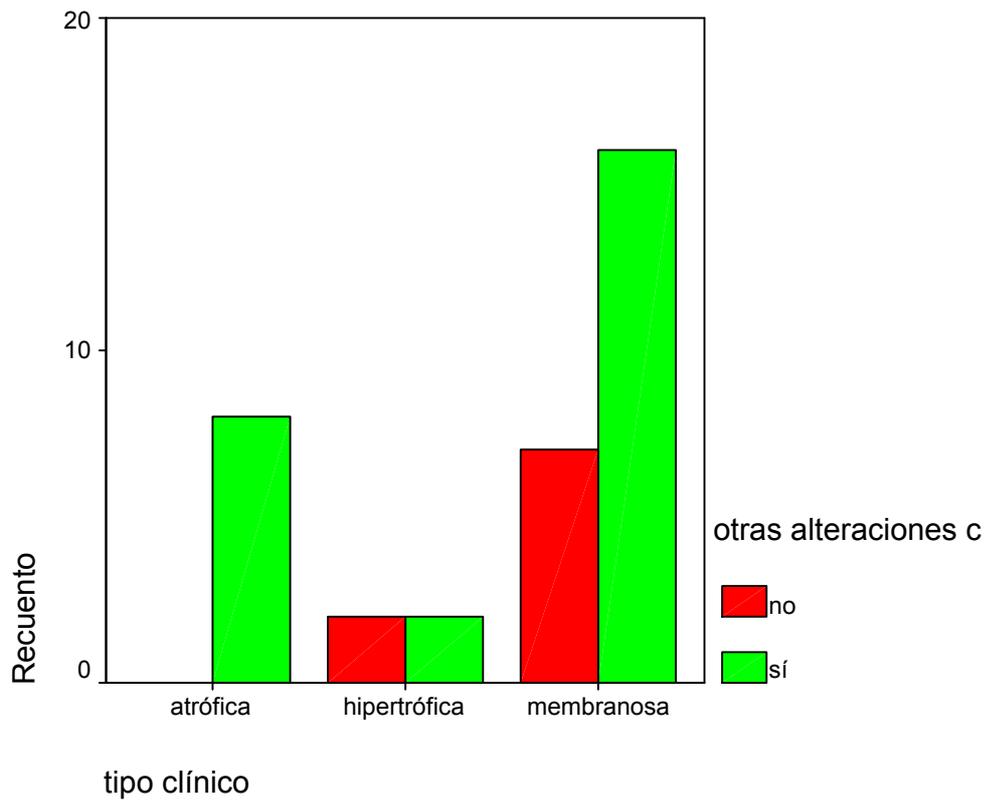
Recuento

		otras alteraciones congénitas		Total
		no	sí	
tipo clínico	atrófica		8	8
	hipertrófica	2	2	4
	membranosa	7	16	23
Total		9	26	35

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,273 ^a	2	,118
Razón de verosimilitud	6,091	2	,048
Asociación lineal por lineal	2,044	1	,153
N de casos válidos	35		

a. 3 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,03.



Comentarios:

El tipo clínico atrófico es el que más se asocia a otras malformaciones congénitas (todos los casos). Pero hay que valorar que la mitad de las hipertroficas y más de la mitad de las membranosas también han asociado otras malformaciones.

Se obtiene una p marginalmente significativa de 0.118

q) Tipo clínico * tipo de Frieden.

Tabla de contingencia tipo clínico * Tipo de Frieden

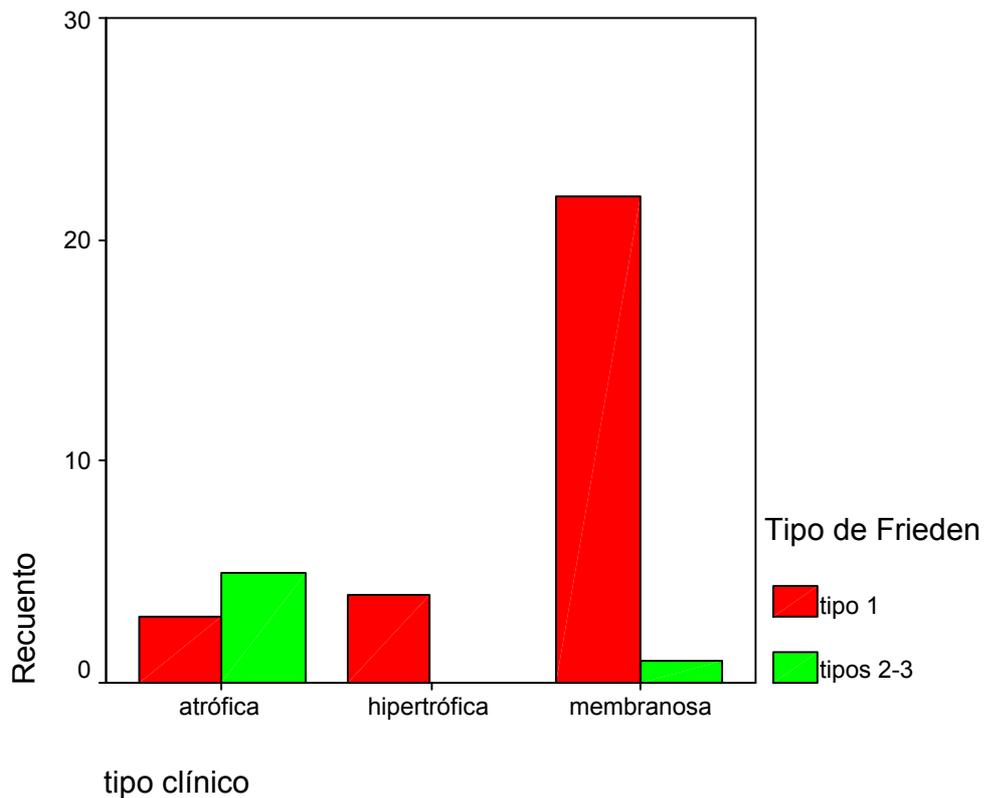
Recuento

		Tipo de Frieden		Total
		tipo 1	tipos 2-3	
tipo	atrófica	3	5	8
clínico	hipertrófica	4		4
	membranosa	22	1	23
Total		29	6	35

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	15,065 ^a	2	,001
Razón de verosimilitud	13,258	2	,001
Asociación lineal por lineal	12,020	1	,001
N de casos válidos	35		

a. 4 casillas (66,7%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.
La frecuencia mínima esperada es ,69.



Comentario:

Se deduce que la forma clínica membranosa puede asimilarse al grupo I de Frieden (de 23 membranosas 22 son del grupo I. El único caso de tipo membranoso que no se encuadró en el grupo I de Frieden corresponde al caso 15, un caso de Síndrome de Adams-Oliver en el que los otros familiares afectados presentaban formas atróficas de gran tamaño, por lo que quizá esta paciente tuviera en realidad una lesión atrófica aunque pequeña, que se tomó por una forma membranosa).

La p en este caso, tiene un valor significativo < 0.01 .

E) COMPARACION DE LAS MEDIAS DE EDAD DE LOS PADRES POR GRUPOS DE LAS VARIABLES CATEGORICAS

Edad madre edad padre * sexo

Informe

Media

sexo	edad madre	edad padre
femenino	30,21	31,79
masculino	27,15	29,90
Total	28,41	30,68

Tabla de ANOVA

			Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
edad madre * sexo	Inter-grupos (Combinadas)		77,328	1	77,328	4,118	,051
	Intra-grupos		600,907	32	18,778		
	Total		678,235	33			
edad padre * sexo	Inter-grupos (Combinadas)		29,284	1	29,284	1,774	,192
	Intra-grupos		528,157	32	16,505		
	Total		557,441	33			

Edad madre edad padre * agregación familiar

Informe

Media

agregación familiar	edad madre	edad padre
no	28,46	30,67
sí	28,30	30,70
Total	28,41	30,68

Tabla de ANOVA

			Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
edad madre * agregación familiar	Inter-grupos (Combinadas)		,177	1	,177	,008	,928
	Intra-grupos		678,058	32	21,189		
	Total		678,235	33			
edad padre * agregación familiar	Inter-grupos (Combinadas)		,008	1	,008	,000	,983
	Intra-grupos		557,433	32	17,420		
	Total		557,441	33			

Edad madre edad padre * lesión múltiple

Informe

Media

lesión múltiple	edad madre	edad padre
única	28,00	30,43
varias	30,33	31,83
Total	28,41	30,68

Tabla de ANOVA

			Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
edad madre * lesión múltiple	Inter-grupos (Combinadas)		26,902	1	26,902	1,322	,259
	Intra-grupos		651,333	32	20,354		
	Total		678,235	33			
edad padre * lesión múltiple	Inter-grupos (Combinadas)		9,751	1	9,751	,570	,456
	Intra-grupos		547,690	32	17,115		
	Total		557,441	33			

Edad madre edad padre * localización

Informe

Media

localización	edad madre	edad padre
resto	28,10	31,00
vértex	28,54	30,54
Total	28,41	30,68

Tabla de ANOVA

			Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
edad madre * localización	Inter-grupos (Combinadas)		1,377	1	1,377	,065	,800
	Intra-grupos		676,858	32	21,152		
	Total		678,235	33			
edad padre * localización	Inter-grupos (Combinadas)		1,483	1	1,483	,085	,772
	Intra-grupos		555,958	32	17,374		
	Total		557,441	33			

Edad madre edad padre * área de la lesión categorizada

Informe

Media

Area (cat)	edad madre	edad padre
<2 cm	28,59	30,64
2-15 cm	29,25	30,63
>15 cm	25,75	31,00
Total	28,41	30,68

Tabla de ANOVA

			Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
edad madre * Area (cat)	Inter-grupos (Combinadas)		34,667	2	17,334	,835	,443
	Intra-grupos		643,568	31	20,760		
	Total		678,235	33			
edad padre * Area (cat)	Inter-grupos (Combinadas)		,475	2	,238	,013	,987
	Intra-grupos		556,966	31	17,967		
	Total		557,441	33			

Edad madre edad padre * collarete

Informe

Media

collarete	edad madre	edad padre
no	29,53	31,84
sí	27,00	29,20
Total	28,41	30,68

Tabla de ANOVA

			Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
edad madre * collarete	Inter-grupos (Combinadas)		53,498	1	53,498	2,740	,108
	Intra-grupos		624,737	32	19,523		
	Total		678,235	33			
edad padre * collarete	Inter-grupos (Combinadas)		58,515	1	58,515	3,753	,062
	Intra-grupos		498,926	32	15,591		
	Total		557,441	33			

Edad madre edad padre * lesión subyacente

Informe

Media

lesión subyacente	edad madre	edad padre
no	28,13	30,57
sí	30,50	31,50
Total	28,41	30,68

Tabla de ANOVA

			Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
edad madre * lesión subyacente	Inter-grupos	(Combinadas)	19,769	1	19,769	,961	,334
	Intra-grupos		658,467	32	20,577		
	Total		678,235	33			
edad padre * lesión subyacente	Inter-grupos	(Combinadas)	3,075	1	3,075	,177	,676
	Intra-grupos		554,367	32	17,324		
	Total		557,441	33			

Edad madre edad padre * alteración línea media

Informe

Media

alteración línea media	edad madre	edad padre
no	29,00	31,60
sí	28,17	30,29
Total	28,41	30,68

Tabla de ANOVA

			Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
edad madre * alteración línea media	Inter-grupos	(Combinadas)	4,902	1	4,902	,233	,633
	Intra-grupos		673,333	32	21,042		
	Total		678,235	33			
edad padre * alteración línea media	Inter-grupos	(Combinadas)	12,083	1	12,083	,709	,406
	Intra-grupos		545,358	32	17,042		
	Total		557,441	33			

Edad madre edad padre * raquisquisis

Informe

Media

raquisquisis	edad madre	edad padre
no	28,00	30,50
sí	28,87	31,33
Total	28,48	30,96

Tabla de ANOVA

			Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
edad madre * raquisquisis	Inter-grupos (Combinadas)		5,007	1	5,007	,275	,605
	Intra-grupos		455,733	25	18,229		
	Total		460,741	26			
edad padre * raquisquisis	Inter-grupos (Combinadas)		4,630	1	4,630	,281	,601
	Intra-grupos		412,333	25	16,493		
	Total		416,963	26			

Edad madre edad padre * otras alteraciones congénitas

Informe

Media

otras alteraciones	edad madre	edad padre
no	27,00	29,89
sí	28,92	30,96
Total	28,41	30,68

Tabla de ANOVA

			Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
edad madre * otras alteraciones congénitas	Inter-grupos (Combinadas)		24,395	1	24,395	1,194	,283
	Intra-grupos		653,840	32	20,433		
	Total		678,235	33			
edad padre * otras alteraciones congénitas	Inter-grupos (Combinadas)		7,592	1	7,592	,442	,511
	Intra-grupos		549,849	32	17,183		
	Total		557,441	33			

Edad madre edad padre * tipo de Frieden

Informe

Media

Tipo de Frieden	edad madre	edad padre
tipo 1	28,21	30,68
tipos 2-3	29,33	30,67
Total	28,41	30,68

Tabla de ANOVA

			Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
edad madre * Tipo de Frieden	Inter-grupos	(Combinadas)	6,188	1	6,188	,295	,591
	Intra-grupos		672,048	32	21,001		
	Total		678,235	33			
edad padre * Tipo de Frieden	Inter-grupos	(Combinadas)	,001	1	,001	,000	,995
	Intra-grupos		557,440	32	17,420		
	Total		557,441	33			

Edad madre edad padre * tipo clínico

Informe

Media

tipo clínico	edad madre	edad padre
atrófica	28,63	31,38
hipertrófica	29,00	30,25
membranosa	28,23	30,50
Total	28,41	30,68

Tabla de ANOVA

			Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
edad madre * tipo clínico	Inter-grupos	(Combinadas)	2,497	2	1,248	,057	,944
	Intra-grupos		675,739	31	21,798		
	Total		678,235	33			
edad padre * tipo clínico	Inter-grupos	(Combinadas)	5,316	2	2,658	,149	,862
	Intra-grupos		552,125	31	17,810		
	Total		557,441	33			

Comentarios:

Respecto a la influencia de la edad media de los progenitores, aunque no se han obtenido resultados significativos, se observa que la edad media de los progenitores es mayor en los casos del sexo femenino. No hay diferencia en los casos de agregación familiar. En los casos de lesiones múltiples la edad media de los progenitores es mayor. En los casos con collarete la edad es algo inferior que en los casos sin collarete. La edad media es también mayor en los casos con lesiones subyacentes, pero algo menor en los casos con lesiones de la línea media y sin apenas diferencia en los casos con raquisquisis. La edad media de los progenitores es algo mayor en los casos con otras alteraciones congénitas. La media de edad de los progenitores es muy similar para cualquiera de los tres tipos clínicos de aplasia cutis de cuero cabelludo.

F) RESUMEN DE LAS VARIABLES CATEGORICAS: SIGNO DE LA ASOCIACION (-/+) Y VALOR P DE SIGNIFICACION ESTADISTICA

	RQ	SX	AF	NL	VX	AR	CO	DS	LM	OAC	FD	TC
RQ	1	- 0.696	- 1.00	- 0.188	- 1.00	+ 0.970	+ 0.107	+ 0.231	+ <0.01	- 1.00	- 0.628	+ 0.145
SX		1	- 0.266	- 1.00	+ 1.00	-+ 0.507	- 0.433	- 1.00	+ 1.00	- 0.244	- 1.00	+ 0.655
AF			1	+ 1.00	- 0.689	+ <0.01	- 0.723	+ 0.561	+ 0.447	+ 0.235	+ <0.01	- <0.01
NL				1	+ 0.640	- 0.524	- 0.666	- 1.00	- 0.352	+ 0.304	- 1.00	-+ 0.524
VX					1	- 0.582	- 0.716	- 0.082	+ 0.709	+ 1.00	- 1.00	+ 0.436
AR						1	- 0.523	+ 0.190	-+ 0.839	-+ 0.374	+ 0.103	- <0.01
CO							1	+ 0.312	+ 0.138	- 0.700	+ 1.00	+ 0.866
DS								1	+ 0.285	+ 1.00	+ 0.011	- 0.011
LM									1	+ 0.416	+ 0.146	-+ 0.510
OAC										1	+ 0.304	+ 0.118
FD											1	- <0.01
TC												1

Se han subrayado en amarillo de las asociaciones significativas y en verde las marginalmente significativas.

Identificación de variables de la tabla y codificación usada:

- RQ = raquisquis (0=no, 1=sí)
- SX = sexo (0=femenino, 1=masculino)
- AF = agregación familiar (0=no, 1=sí)
- NL = número de lesiones (0=única, 1= múltiple)
- VX = lesión en vértex (0=no,1=sí)
- AR = área de la lesión (0=<2 cm², 1=2-15 cm², 2=>15 cm²)
- CO = collarete (0=no, 1=sí)
- DS = defecto subyacente (0=no, 1=sí)
- LM = lesión en línea media (0=no, 1=sí)
- OAC = otras alteraciones congénitas (0=no, 1=sí)
- FD = tipo de Frieden (0=tipo 1, 1=tipos 2 o 3)
- TC = tipo clínico (0=atrófica, 1=hipertrófica, 2=membranosa)

G) COMENTARIOS A PROPOSITO DE ALGUNAS CARACTERISTICAS QUE NO HAN DEMOSTRADO ASOCIACION

Respecto a la raquisquisis llama la atención el hecho de que no se encuentre en relación con el tamaño de la lesión de aplasia cutis ni con la presencia de defectos subyacentes a la aplasia cutis. Por otra parte mientras que la presencia de raquisquisis no tiene relación con la clasificación de Frieden, sin embargo si que está relacionada (marginamente) con los tipos clínicos de aplasia cutis. Desde este punto de vista la clasificación por tipos clínicos se demuestra más útil que la tradicional de Frieden.

No se han observado diferencias significativas por sexo en ninguna de las características estudiadas.

El número de lesiones solamente se ha relacionado (muy marginalmente y de forma inversa) con la presencia de raquisquisis pero con ninguna más del resto de características estudiadas.

La presencia de otras lesiones de la línea media no parece relacionarse con el número ni con el tamaño de las lesiones de aplasia cutis.

La presencia o ausencia de otras alteraciones congénitas asociadas tampoco parece estar en relación con ninguna del resto de características excepto con el tipo clínico (de forma marginal).

Las clasificaciones de Frieden y por tipos clínicos guardan relación con la agregación familiar, el tamaño de la aplasia y la presencia de defectos subyacentes. Sin embargo la clasificación clínica, a diferencia de la de Frieden, también está relacionada con la presencia de raquisquisis y con la presencia de otras alteraciones

congénitas. Ambas clasificaciones guardan relación entre sí, pero ninguna de ellas con el sexo, número de lesiones, localización, presencia de collarete ni afectación de la línea media.

4.3. RELACION ENTRE LA APLASIA CUTIS DE CUERO CABELLUDO Y LOS DEFECTOS DE LA LINEA MEDIA

Guggisberg²¹², en una revisión de 54 casos de espina bífida oculta, entre sus conclusiones, destacó que la combinación de 2 o más lesiones cutáneas de la línea media constituía el marcador más potente de espina bífida oculta, pero también señaló que la presencia de aplasia cutis en la línea media lumbosacra no era suficiente.

En nuestra serie no hay casos de aplasia cutis en la línea media lumbosacra, pero también nos preguntábamos si la presencia de aplasia cutis en la línea media del cuero cabelludo es un marcador por sí misma de defectos de cierre del tubo neural, o si, como señaló Guggisberg, precisa la asociación con otro defecto de la línea media.

Para responder a esta cuestión en primer lugar buscamos la relación, en nuestros casos, entre aquellos que presentaban aplasia cutis en la línea media, con cualquier otro defecto de la línea media, y también con la raquisquisis excluyendo los otros defectos de la línea media. (Es decir, ¿Es la aplasia cutis de cuero cabelludo un indicador de lesiones de la línea media en general o de raquisquisis en particular?):

Aplasia cutis congénita de cuero cabelludo (en la línea media o fuera de la línea media) * alteración de la línea media (incluyendo raquisquisis):

Tabla de contingencia

Recuento		alteracion LM (incluye raquisquisis)		Total
		no	sí	
Aplasia C línea media	no	1	5	6
	sí	6	19	25
Total		7	24	31

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,149 ^b	1	,700	1,000	,587
Corrección por continuidad	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,157	1	,692		
Estadístico exacto de Fisher					
Asociación lineal por lineal	,144	1	,704		
N de casos válidos	31				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,35.

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para Aplasia C línea media (no / sí)	1,300	,155	10,899
Para la cohorte raquisquisis = no	1,150	,389	3,404
Para la cohorte raquisquisis = sí	,885	,312	2,511
N de casos válidos	27		

Aplasia cutis congénita de cuero cabelludo (en la línea media o fuera de la línea media) * raquisquisis:

Tabla de contingencia

Recuento		raquisquisis		Total
		no	sí	
Aplasia C línea media	no	2	2	4
	sí	10	13	23
Total		12	15	27

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,059 ^b	1	,809		
Corrección por continuidad	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,058	1	,809		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,611
Asociación lineal por lineal	,057	1	,812		
N de casos válidos	27				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,78.

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para Aplasia C línea media (no / sí)	,633	,061	6,542
Para la cohorte alteracion LM (incluye raquisquisis) = no	,694	,102	4,739
Para la cohorte alteracion LM (incluye raquisquisis) = sí	1,096	,720	1,669
N de casos válidos	31		

En cuanto a la presencia de aplasia cutis de cuero cabelludo en línea media como indicador de raquisquisis o de otras lesiones en línea media (incluyendo raquisquisis), no se encontraron resultados estadísticamente significativos (valor $p=0.809$ y $p=0.700$ respectivamente), si bien la presencia de raquisquisis fue algo más frecuente en los pacientes con aplasia cutis de cuero cabelludo en la línea media que en los pacientes con aplasia cutis fuera de la línea media.

En segundo lugar nos planteamos otra pregunta: ¿Es la aplasia cutis de cuero cabelludo un marcador de raquisquisis cuando se asocia a otras lesiones de la línea media? Para valorar esta posibilidad, el grupo de pacientes se dividió en tres subgrupos: el primero lo forman los pacientes con aplasia cutis fuera de la línea media; el segundo los paciente con aplasia cutis en la línea media pero sin otra lesión cutánea en línea media, y el tercero aquellos que presentan ambas lesiones en línea media:

AC en LM y lesión cutánea en LM

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos no AC línea media	7	20,0	20,0	20,0
AC línea media sin otra lesión en línea media	17	48,6	48,6	68,6
AC línea media y otra lesión cutánea en línea media	11	31,4	31,4	100,0
Total	35	100,0	100,0	

Resumen del procesamiento de los casos

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
AC en LM y lesión cutánea en LM * raquisquisis	27	77,1%	8	22,9%	35	100,0%

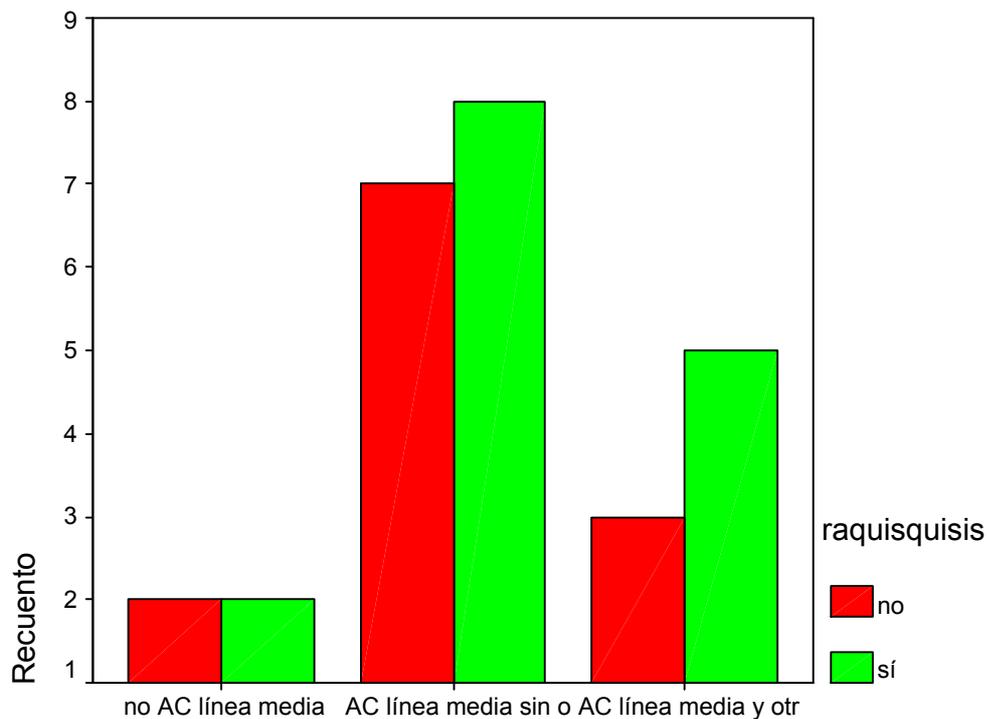
Tabla de contingencia AC en LM y lesión cutánea en LM * raquisquisis

			raquisquisis		Total
			no	sí	
AC en LM y lesión cutánea en LM	no AC línea media	Recuento % de AC en LM y lesión cutánea en LM	2 50,0%	2 50,0%	4 100,0%
	AC línea media sin otra lesión en línea media	Recuento % de AC en LM y lesión cutánea en LM	7 46,7%	8 53,3%	15 100,0%
	AC línea media y otra lesión cutánea en línea media	Recuento % de AC en LM y lesión cutánea en LM	3 37,5%	5 62,5%	8 100,0%
Total		Recuento % de AC en LM y lesión cutánea en LM	12 44,4%	15 55,6%	27 100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,236 ^a	2	,889
Razón de verosimilitud	,238	2	,888
Asociación lineal por lineal	,207	1	,649
N de casos válidos	27		

a. 4 casillas (66,7%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,78.



AC en LM y lesión cutánea en LM

Se calculó el porcentaje de enfermos con raquisquisis en cada grupo y se vio que no hubo relación estadística con el test de homogeneidad ($p=0.889$); no obstante, se observó cierta tendencia a aumentar la frecuencia de raquisquisis en los tres grupos considerados ordinalmente: 50% en el primero, 53.3% en el segundo y 62.5 en el tercero (valor p de tendencia = 0.20).

Con estos resultados no podemos afirmar que la aplasia cutis en cuero cabelludo localizada en línea media sea un marcador de raquisquisis, venga acompañada o no de otras lesiones en la línea media. A pesar de ello, los resultados no contradicen de forma contundente lo afirmado por Guggisberg, puesto que, aunque no fue estadísticamente significativa, se observó una ligera asociación entre raquisquisis y la presencia de aplasia cutis simultánea con otra lesión cutánea, ambas en la línea media.

Sin embargo, nos quedaba una cuestión pendiente mucho más práctica y sencilla de plantear: ¿Es la raquisquisis más frecuente entre los pacientes con aplasia cutis que en la población general?

La raquisquisis, y sobre todo los defectos leves de cierre de las últimas vértebras lumbosacras, son hallazgos muy comunes entre la población en general. Como se ha comentado previamente se afecta aproximadamente con una prevalencia del 5 al 17% de la población. Por lo tanto podría pensarse que el hallazgo de raquisquisis entre algunos pacientes de este estudio es fruto de la casualidad. Sin embargo en nuestros resultados se observa que afecta al menos al 55.5% (15/27) de los casos con aplasia cutis de cuero cabelludo, con intervalo de confianza el 95% (IC_{95%}) entre 35% y 73%. Por lo tanto, con el límite inferior de IC de 35, muy superior a la estimación mayor de la prevalencia en la población (17%). Puede deducirse que sí que hay una mayor probabilidad de encontrar raquisquisis entre estos pacientes que entre la población en general, aunque como se comentó en el apartado anterior, no podemos decir si esta raquisquisis se asocia a la propia aplasia o a la presencia de otros defectos asociados de la línea media. Además cabe destacar que esta raquisquisis aparece a distancia de la aplasia cutis, que se localiza en cuero cabelludo, sin que exista alteración cutánea alguna por encima de la propia raquisquisis en la mayoría de los pacientes.

Creemos que estos resultados justifican la inclusión de las pruebas de imagen para detectar malformaciones del raquis, en el protocolo diagnóstico de la aplasia cutis de cuero cabelludo.

4.4.PROTOCOLO DIAGNOSTICO

Los resultados de este estudio han servido para diseñar el protocolo diagnóstico que proponemos para el estudio de los pacientes con aplasia cutis de cuero cabelludo (ver punto 3.2.2.). Dichos resultados justifican la práctica de pruebas de imagen para la detección de raquisquisis y otros defectos de la línea media a distancia, así como el uso de la dermatoscopia.

4.5.DERMATOSCOPIA

Se estudiaron 7 pacientes con un dispositivo de microscopia de epiluminiscencia FOTOFINDER ® (Teachscreen).

Cuando se obtuvieron imágenes dermatoscópicas de las lesiones de aplasia cutis de cuero cabelludo, en los 7 pacientes estudiados con esta técnica (casos 14, 16, 17, 20, 21, 27 y 28), se observaron alteraciones del pelo del borde de las lesiones (presencia de bi o trigeminismo, pelos más finos y de color más claro, distribución radiada...) que podrían haberse considerado como collarete (“collarite dermatoscópico”), a pesar de que en 4 de ellos no se apreció dicho collarite clínicamente (casos 17, 21, 27 y 28). Sin embargo, en el análisis de las variables, solamente se han considerado aquellos collarites que se apreciaron con la exploración física convencional, ya que la dermatoscopia no se pudo aplicar en la mayoría de los casos.

Las placas de aplasia cutis de cuero cabelludo aparecen en la dermatoscopia de epiluminiscencia con un aspecto muy parecido al que se observa, por ejemplo, en la parte central de los dermatofibromas, es decir, como áreas de color blanquecino uniformes, con ausencia de otras estructuras anexiales o vasculares. En 2 pacientes (casos 27 y 28) se apreciaron escasas estructuras redondeadas y más blancas inmersas en las placas de aplasia cutis, que podrían interpretarse como estructuras anexiales

foliculares, o desembocaduras de glándulas. En alguno de estos casos, dichas estructuras se acompañaban de cabellos muy finos y claros, apenas apreciables clínicamente.

Estas observaciones contrastan con lo que clínica e histológicamente siempre se ha considerado en la aplasia cutis, en la que, por definición, debería existir una ausencia de anejos.

Respecto a los cabellos en la periferia de las placas, como ya se ha comentado, destaca la presencia de folículos bi o trigeminados, independientemente del hecho de que la aplasia se asociase a fenómeno de collarete clínicamente.

TablaV: Resumen de resultados de la dermatoscopia.

CASO	COLLARETE CLÍNICO	COLLARETE DERMATOSCOPIA
14	SI	SI
16	SI	SI
17	NO	SI
20	SI	SI
21	NO	SI
27	NO	SI
28	NO	SI

4.6. NUEVA PROPUESTA DE CLASIFICACION PARA LA APLASIA CUTIS DE CUERO CABELLUDO

Proponemos una clasificación morfológica de la aplasia cutis de cuero cabelludo con tres categorías: Membranosa, atrófica e hipertrófica. Se considera la forma membranosa caracterizada por lesiones pequeñas, de forma redonda u oval, bien delimitadas, con una superficie membranosa, brillante o atrófica, con o sin collarete de pelo alrededor. La forma atrófica se refiere a lesiones que tienen un aspecto de piel fina, transparente, sin anejos, con formas estrelladas o más irregulares y de mayor tamaño en general que el tipo membranoso, que además, en ocasiones, presentan áreas donde se conservan algunos anejos cutáneos intercaladas con zonas carentes de anejos. Y por último la forma hipertrófica que incluye aquellos casos en los que las lesiones están constituidas por varios nódulos o formaciones protuberantes o excrecentes, en ocasiones cerebriformes, en general de tamaño mayor a la membranosa, con conservación de anejos ocasionalmente en algunas zonas de la lesión.

Esta clasificación ha demostrado, en los tests realizados, que se correlaciona mejor que la de Frieden con las características de los pacientes. Especialmente sirve para orientar la posibilidad de raquisquisis a distancia, de herencia, de defectos subyacentes a la aplasia y de asociaciones con otras malformaciones congénitas fuera de la línea media.

V. DISCUSION

Desde la primera descripción de Cordon en 1767¹ se han publicado numerosos casos y revisiones sobre la aplasia cutis, entre los que destaca el trabajo presentado por Frieden en 1986⁹ que propuso una clasificación de esta entidad, la cual se ha convertido en la más utilizada hasta la fecha. Aunque existen algunos meta-análisis que incluyen grandes números de casos, todos ellos adolecen de falta de uniformidad en la obtención de las características estudiadas de los pacientes, hecho que afecta inevitablemente a los resultados.

Esta tesis recoge posiblemente la mayor serie original de casos de aplasia cutis de cuero cabelludo publicada hasta la fecha. Para evitar los inconvenientes de otros estudios previos, se ha aplicado un protocolo diagnóstico especialmente diseñado para esta investigación, que nos ha permitido obtener los datos a estudiar de forma ordenada y uniforme. Y se han utilizado métodos estadísticos para analizar y presentar los resultados de acuerdo con los principios de la “medicina basada en la evidencia”.

Aunque la aplasia cutis puede encontrarse en muchas localizaciones, hemos centrado nuestra investigación en los casos de localización en cuero cabelludo, que por otra parte es la más frecuente. Este ha sido el criterio imprescindible para la inclusión de los pacientes en el estudio.

El protocolo utilizado para la realización ordenada de la historia clínica (ver punto 3.2.2.) y para la petición de pruebas complementarias se obtuvo a partir de una modificación del protocolo de Evers⁶¹ (ver figura 4). Las principales modificaciones consistieron en una mayor precisión en la recogida de datos de la exploración física, y respecto a las pruebas de imagen, la incorporación de la radiografía de raquis completo. Además, a la vista de las sorprendentes imágenes obtenidas gracias a la dermatoscopia, creemos que esta técnica merece formar parte del protocolo de estudio de la aplasia cutis, y de aquellos defectos de cierre de tubo neural que se acompañen de signo del collarete.

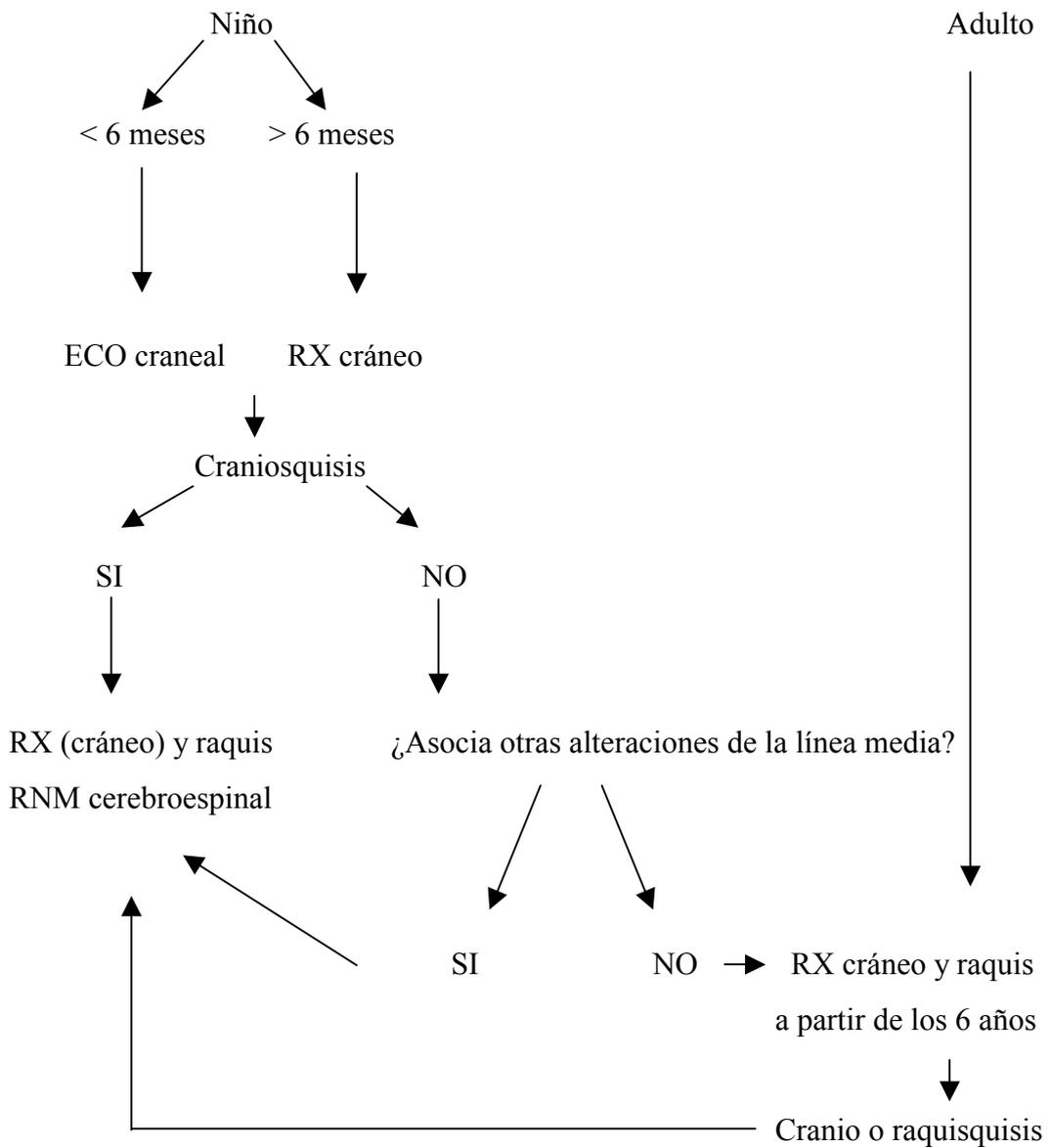
Los resultados de la dermatoscopia en uno de los casos (caso 27) son especialmente llamativos al detectarse en una aplasia cutis membranosa de cuero cabelludo algunas estructuras que podrían corresponderse con folículos. Este hecho contrasta con la ausencia de anejos que define a la aplasia cutis membranosa. La presencia de dichas estructuras en otro caso (caso 28) puede estar justificada al tratarse de una forma atrófica (según Baselga et al²⁶⁷, las formas no membranosas pueden incluir áreas donde se preserven los apéndices cutáneos).

En nuestra serie no hemos tenido oportunidad de solicitar, en ninguno de los casos estudiados, pruebas de imagen de diagnóstico prenatal como la ecografía o los niveles de α -fetoproteína y acetilcolinesterasa en líquido amniótico. Estas técnicas no dan una imagen directa de la aplasia cutis sino que lo que demuestran alteraciones que pueden encontrarse asociadas, como por ejemplo, defectos de cierre craneales o de los miembros en el caso de la ecografía, o defectos de cierre de tubo neural en el caso de los niveles. Se trata de pruebas que los especialistas en ginecología deberían tener presentes al valorar a una embarazada con antecedentes de malformaciones de la línea media en general y aplasia cutis en particular.

Las pruebas complementarias de imagen en el diagnóstico de la aplasia cutis congénita de cuero cabelludo no han demostrado utilidad para el diagnóstico de la propia lesión cutánea, sino que sirven para detectar las posibles alteraciones asociadas.

Debido a la alta incidencia de raquisquisis encontrada en los pacientes con aplasia cutis de cuero cabelludo, creemos que debe investigarse siempre esta posibilidad y para ello proponemos el siguiente algoritmo diagnóstico (ver figura 69)

Figura 69: Algoritmo de pruebas de imagen en aplasia cutis de cuero cabelludo:



Con respecto a la biopsia, ni las tinciones con H-E ni la inmunohistoquímica han demostrado su utilidad en el diagnóstico directo de la aplasia cutis de cuero cabelludo. Tanto en la literatura revisada como en nuestros pacientes los hallazgos de esta técnica son siempre similares a los de una cicatriz y las técnicas de inmunohistoquímica ensayadas tampoco aportan datos que permitan llegar a un diagnóstico más específico. Sin embargo consideramos que la histopatología puede ser útil para el diagnóstico diferencial, y por lo tanto, se trata de una técnica a tener en cuenta, pero siempre tras haber descartado toda posibilidad de comunicación del defecto cutáneo con el SNC.

A pesar de que la citogenética convencional es obligatoria ante cualquier malformación congénita, no hemos encontrado alteraciones del cariotipo en ninguno de los casos de este estudio en los que se solicitó (26 de 35, incluyendo todos los casos con agregación familiar). Posiblemente algunos de estos pacientes tengan alteraciones subcromosómicas del genoma, no detectables con el cariotipo convencional, pero quizá sí por medio de técnicas de genética molecular. Dado que pensamos que existe una más que probable relación de la aplasia cutis de cuero cabelludo con los defectos de cierre de tubo neural, es muy posible que el defecto tenga relación con el hecho de ser homocigótico para el alelo T del polimorfismo C677T del gen que codifica la enzima folato-dependiente 5,10 metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), que ha demostrado ser un factor de riesgo para los defectos de cierre del tubo neural¹²⁰⁻¹²³. También se ha sugerido una posible localización del defecto genético causante de la cranioraquisquisis en 1q21-q23¹¹⁶.

Existen muchas referencias sobre la posibilidad de craneo o raquisquisis oculta en pacientes con defectos cutáneos congénitos de la línea media, incluyendo casos de aplasia cutis. En estos pacientes el defecto de cierre suele situarse justo por debajo del defecto cutáneo. Sin embargo en este estudio hemos encontrado una alta proporción de raquisquisis en pacientes con aplasia cutis de cuero cabelludo, sin que tales pacientes presentasen otros defectos cutáneos de la línea media sobre la zona de la raquisquisis. Este hallazgo apoya la hipótesis de que la aplasia cutis puede ser una forma de defecto

de cierre del tubo neural y también la hipótesis que explica que el tubo neural se cierra de forma intermitente¹⁰. No hemos encontrado en la literatura ninguna referencia previa de aplasia cutis de cuero cabelludo asociada a raquisquisis a distancia.

Nuestros resultados no solo apoyan la hipótesis del defecto de cierre de tubo neural como causa de la aplasia cutis membranosa, sino que, a diferencia de otros estudios previos, creemos que esta hipótesis podría explicar además los otros tipos de aplasia cutis en los que también hemos encontrado defectos de la línea media asociados. Este hecho no excluye a las otras hipótesis etiológicas, ya que pensamos que la aplasia cutis es un hallazgo físico que denota únicamente un trastorno del desarrollo ectodérmico intrauterino, aunque las causas de este trastorno podrían ser variadas e incluir factores genéticos, teratógenos, vasculares, traumáticos y otros. Debe investigarse la etiología de cada caso, así como descartar posibles malformaciones asociadas, a través de las pruebas complementarias pertinentes.

Tras el estudio de los 35 casos aquí presentados podríamos resumir, siempre respecto a este grupo de pacientes, que la aplasia cutis de cuero cabelludo es ligeramente más frecuente entre los varones, más esporádica que hereditaria, más frecuentemente única y de pequeño tamaño que múltiple o grande, que suele localizarse en el vértex, que asocia collarrete en un alto porcentaje de casos (probablemente en más del 45.7% que obtuvimos porque en esta cifra no se incluyó la valoración con dermatoscopia), que asocia raquisquisis oculta a distancia en al menos el 55.6% de los casos, que asocia otras alteraciones congénitas en la mayoría de los pacientes, que se acompaña de defectos subyacentes en algunos casos (17.1%), que no hay diferencias clínicas por sexos, y que corresponde en la mayoría de los casos al grupo 1 de Frieden, con aspecto membranoso. Todos estos resultados, en conjunto, corroboran en general los descritos en la literatura previa.

No hemos encontrado indicios de que la avanzada edad de los progenitores pueda determinar esta malformación.

Con respecto al diagnóstico, uno de los problemas con los que nos encontramos fue la clasificación de los pacientes siguiendo los criterios de Frieden (punto 1.7.). Esta clasificación no contempla la posibilidad de raquisquisis a distancia en los casos de aplasia cutis de cuero cabelludo, de modo que estos pacientes podrían haberse clasificado dentro del grupo 1 (que contempla la raquisquisis subyacente a la aplasia cutis), o como grupo 4 (que incluye la raquisquisis subyacente a la aplasia cutis). Finalmente optamos por incluir a estos pacientes en el grupo 1 porque, excluyendo la presencia de dicha raquisquisis a distancia, el resto de sus características se correlacionaba mejor con las descritas por Frieden para dicho grupo.

La clasificación de Frieden de 1986 supuso un importantísimo avance en el campo de la aplasia cutis y desde entonces ha sido una herramienta muy útil y ampliamente difundida y utilizada para el manejo de los pacientes con esta malformación. Sin embargo, desde su publicación, diversos autores han ido añadiendo modificaciones a la misma³³, y esto ha permitido que siga vigente en la actualidad. Nuestro hallazgo no es sino otro nuevo dato que tendría que incorporarse a dicha clasificación.

La complejidad de la clasificación de Frieden, y el hecho de que las categorías en que se divide no sean excluyentes, son dos inconvenientes para su uso en la práctica diaria. Por ese motivo, nos planteamos incluir en nuestro estudio, una forma más simplificada de valorar a los pacientes y que pudiera, no substituir, sino complementar la forma de clasificarlos de Frieden.

Pensamos en dividir a los pacientes en tres grupos basados únicamente en el aspecto clínico de la aplasia cutis. De ese modo diferenciamos tres formas: Membranosa, atrófica e hipertrófica. La forma membranosa se caracteriza por lesiones pequeñas, de forma redonda u oval, bien delimitadas, con una superficie membranosa,

brillante o atrófica, con o sin collarete de pelo alrededor. La forma atrófica la aplicamos para aquellas lesiones que tenían un aspecto de piel fina, transparente, sin anejos, con formas estrelladas o más irregulares y de mayor tamaño en general que el tipo membranoso, que además, en ocasiones, presentan áreas donde se conservan algunos anejos cutáneos intercaladas con zonas carentes de anejos. En la variante hipertrófica incluimos los casos en los que las lesiones estaban constituidas por varios nódulos o formaciones protuberantes o excrecentes, en general de tamaño mayor a la membranosa, con conservación de anejos ocasionalmente en algunas zonas de la lesión.

Anteriormente se había considerado una clasificación diferente que subdivide la aplasia cutis de cuero cabelludo en dos grupos: Membranosa y no membranosa. Pero nos pareció que, mientras que la forma membranosa está muy bien caracterizada, las formas no membranosas incluyen una gran variedad de aspectos posibles de la lesión que en general podrían englobarse en los otros dos subtipos que proponemos: Las formas atrófica e hipertrófica.

Esta clasificación con tres formas clínicas de aplasia cutis de cuero cabelludo: Membranosa, atrófica e hipertrófica ha demostrado, en este estudio, que puede ser de utilidad para la predicción de la posibilidad de herencia del trastorno, de modo que la forma atrófica es la que más tendencia muestra, seguida por la hipertrófica, mientras que la membranosa no parece tener tanta tendencia a heredarse.

Recientemente se ha publicado una revisión de 16 artículos de la literatura inglesa sobre 20 familias con algunos miembros afectados de aplasia cutis congénita de cuero cabelludo²⁶⁷. Tras el estudio de estos casos los autores concluyeron que la aplasia cutis congénita familiar se asocia con más frecuencia a la forma no membranosa (en 77,3%) que a la membranosa. Estos resultados están de acuerdo con los obtenidos en nuestro estudio.

Por otra parte la nueva clasificación también podría servir para la predicción de la presencia de defectos subyacentes y de raquisquisis a distancia, al no relacionarse la forma membranosa con defectos subyacentes y relacionarse mucho más la presencia de raquisquisis con la forma hipertrófica que con las formas atrófica o membranosa. Sin embargo en este punto consideramos que la posibilidad de craneo-raquisquisis debería estudiarse en todos los casos ya que se ha encontrado este defecto en todas las formas de aplasia cutis y en una muy alta proporción de pacientes.

Además, parece que las formas atróficas según esta clasificación son las que más se asocian a la presencia de otras alteraciones congénitas fuera de la línea media.

VI. CONCLUSIONES

6.1. RESPECTO A LAS CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES

Existe relación entre la presencia de collarete (alrededor de las lesiones de aplasia cutis de cuero cabelludo) y la presencia de raquisquisis o cráneo-raquisquisis. Este collarete es un marcador de presencia de raquisquisis oculta a distancia.

Las formas hipertróficas de aplasia cutis tienen una mayor posibilidad de asociar raquisquisis a distancia que las formas atrófica y membranosa.

Las lesiones de mayor tamaño son las que tienen también mayor tendencia a la agregación familiar.

Existe una asociación entre el tipo clínico de las lesiones y la agregación familiar, de modo que el tipo membranoso es el que menos se hereda, mientras que la forma atrófica tiene mayor tendencia a heredarse.

La presencia de aplasia cutis de cuero cabelludo fuera del vértex aumenta el riesgo de lesiones óseas subyacentes.

La forma membranosa suele localizarse en el vértex y no en otras zonas.

Existe una relación entre el área de la lesión y la presencia de lesiones subyacentes, de manera que las lesiones más pequeñas asocian con menor frecuencia dichos defectos.

El grupo I de Frieden tiene las lesiones de menor tamaño que el resto de grupos.

Existe una relación significativa entre el tipo clínico y el área de las lesiones (las formas atróficas son las más grandes).

La presencia de collarete es más frecuente en los casos con alteraciones de la línea media.

Los pacientes del grupo I de Frieden tiene menor posibilidad de defecto subyacente que los de los grupos II y III.

La forma membranosa no asocia defectos subyacentes.

El tipo clínico que más se relaciona con la presencia de otras malformaciones congénitas fuera de la línea media es la forma atrófica.

La forma clínica membranosa puede asimilarse al grupo I de Frieden.

6.2. RESPECTO A LA RELACION ENTRE APLASIA CUTIS CONGENITA DE CUERO CABELLUDO Y LOS DEFECTOS DE LA LINEA MEDIA

No puede afirmarse con toda seguridad que la presencia de aplasia cutis en sí misma es marcador de raquisquisis o lo es solamente cuando aparece asociada a otros defectos de la línea media.

Hay una mayor probabilidad de encontrar raquisquisis los pacientes con aplasia cutis congénita que entre la población en general. Además esta raquisquisis aparece a distancia sin que exista alteración cutánea alguna por encima de la propia raquisquisis en la mayoría de los pacientes.

6.3. RESPECTO AL DIAGNOSTICO

El protocolo diagnóstico de la aplasia cutis congénita de cuero cabelludo debería incluir técnicas para investigar la posibilidad de raquisquisis oculta a distancia u otros defectos ocultos de la línea media a distancia.

6.4. RESPECTO A LA DERMATOSCOPIA

La dermatoscopia puede ser útil para el diagnóstico de la aplasia cutis de cuero cabelludo y de otras alteraciones congénitas con signo del collarete.

6.5. RESPECTO A LA CLASIFICACION POR TIPOS CLINICOS

La clasificación según tres tipos clínicos (membranoso, atrófico e hipertrófico) facilita el estudio de los pacientes con aplasia cutis de cuero cabelludo, y mejora en algunos aspectos a la clasificación de Frieden.

VII. BIBLIOGRAFÍA

- ⁰⁰¹Cordon M. Extrait d'une lettre au sujet de trois enfants de la même mère nés avec partie des extrémités dénuée de peau. *J Méd Chir Pharm* 1767; 26: 556-557.
- ⁰⁰²Campbell W. Case of Congenital ulcer on the cranium of a foetus, terminating in fatal hemorrhage, on the 18th day after birth. *J Med Sci (Edinburgh)* 1826; 2: 82-84.
- ⁰⁰³Blanco F, Cuadri A, Borrero, Martínez A, Navarrete M. Aplasia cutis congénita. *Boletín de la Sociedad Castellano Astur Leonesa de Pediatría* 1974; 15(70): 369-376.
- ⁰⁰⁴Terruhn E. Über die Entstehung amniogener Hautdefekte während der Schwangerschaft mit besonderer Berücksichtigung des Schädels beim Neugeborenen *Arch Gynäk* 1930; 140: 428-460.
- ⁰⁰⁵Gross H, Lindemayr W, Pospisil G. Zur Kenntnis der Aplasia Cutis, 1. Teil. *Neue öst Z Kinderheilk* 1957; 2: 94-115.
- ⁰⁰⁶Gross H, Lindemayr W, Pospisil G. Zur Kenntnis der Aplasia Cutis, 2. Teil. *Neue öst Z Kinderheilk* 1957; 2: 198-209.
- ⁰⁰⁷Walker JC, Koenig JA, Irwin L, Meijer R. Congenital absence of skin (Aplasia Cutis Congenita). *Pr Lodz Tow Nauk (IV)* 1960; 26: 209-218.
- ⁰⁰⁸Demmel U. Clinical aspects of Congenital Skin Defects. *Europ J Pediatr* 1975; 121: 21-50.
- ⁰⁰⁹Frieden IJ. Aplasia Cutis Congenita: A clinical review and proposal for classification. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14: 646-660.
- ⁰¹⁰Drolet BA, Clowry L, Mc Tigue K, Esterly NB. The hair collar sign: Marker for cranial dysraphism. *Pediatrics*. 1995; 96 : 309-313.
- ⁰¹¹Herrero E, Ruza F, Martínez-Almoyna C, Figols FJ. Asociación malformativa infrecuente: Malformación cerebral, hipoplasia renal bilateral y aplasia cutis. *An Esp Pediatr* 1975; 8 (3): 311-316.
- ⁰¹²Ballesta F. Aplasia cutis congénita. *Arch Pediatr* 1976; 27(6): 553-554.
- ⁰¹³Olivares P, Tovar JA, Echevarría JM, Herrero E. Aplasia cutis congénita. *Rev Esp Pediatr* 1976, 32(191): 615-618.

- ⁰¹⁴Bosch JM, Salcedo S, Ortiz J, Algas J, Chosmky B, Laverde R. Aplasia cutis congenita. *Butlletí de la Societat Catalana de Pediatria* 1978, 38(190): 435.
- ⁰¹⁵Arrate JK, Ugidos M, García Rodrigo S, De Gárate J, González Tanago J. Aplasia congénita del cutis. *An Esp Pediatr* 1980; 13: 423-428.
- ⁰¹⁶Gutierrez A, Borrajo E, Pajaron E, Martinez J, Rodríguez F. Síndrome de Klinefelter diagnosticado en época neonatal y aplasia cutis congénita. *Rev Esp Pediatr* 1984; 40(235): 64-68.
- ⁰¹⁷Ballesta F, Botet F, Figueras J, Jiménez R. Observación Familiar de Aplasia Congénita de Cutis. *Acta Pediatr Esp* 1985; 43(3): 89-94.
- ⁰¹⁸Sanchez-Pedreño P, Rodríguez-Pichardo A, Hernández-Aguado I, Camacho-Martínez F. Aplasia Cutis. *Actas Dermosifiliogr* 1985; 76(3-4):189.
- ⁰¹⁹Tincopa-Wong OW, Pelaez-Gutierrez R, Esparza-Urtecho W, Meléndez-Guevara G, Paoli-Razuri C, Sánchez-Aznarán R. Epidermolisis bulosa y aplasia cutis congénita (Síndrome de Bart). Reporte de tres casos. *Med Cutan Ibero Lat Am* 1988; 16(2): 149-154.
- ⁰²⁰Sanchez-Luna M, García-García MJ, Sala-Juanes MI, Pastor-Abascal I, Omecaña-Teres F. Aplasia Cutis Congénita y braquidactilia: Síndrome de Adams-Oliver. *An Esp Pediatr* 1988; 29(6): 477-478.
- ⁰²¹Ruiz-Rodríguez R, López JL, Postigo C, De Pablo P, Guerra A, Iglesias L. Aplasia cutis congénita. *Actas Dermosifiliogr* 1991; 82 (6): 425-427.
- ⁰²²Fernández-Buezo Briongos G, Rios Buceta L, Fraga Fernández J, Aragües Montañés M, García Díez A. Aplasia cutis congénita. *Actas Dermosifiliogr* 1992; 83(12): 655-656.
- ⁰²³Suarez JA, Ribera M, Gratacos R, Ferrandiz C. Aplasia cutis congénita. Estudio de cuatro generaciones. *Actas Dermosifiliogr* 1992; 83(6): 359-361.
- ⁰²⁴Sánchez-Miralles E, Boixeda De Miquel P, Núñez-Cabezón M, Pérez-García B, Ledo-Pozueta A. Aplasia Cutis Congénita y anomalías óseas distales. Síndrome de Adams-Oliver. *Actas Dermosifiliogr* 1993; 84(5): 177-179.
- ⁰²⁵Rodríguez E, Azaña JM, Torrelo A, Mediero IG, Zambrano A. Aplasia cutis congénita. *Dermosifiliogr* 1993; 84(6): 257-260.

- ⁰²⁶Verdú A, Pantoja A, Alonso LA, Garde T. Epilepsia y retraso psicomotor en un niño con Aplasia Cutis y braquidactilia (Síndrome de Adams-Oliver). *An Esp Pediatr* 1996; 44(3): 289-291.
- ⁰²⁷López MA, Calvo M, Peñaranda J, Iriando M, Krauel X. Aplasia cutis congénita en tres miembros de la misma familia. *Arch Pediatr* 1997; 48(6): 258-264.
- ⁰²⁸Valverde F, Moreno JC, Vélez A, Cano A. Aplasia cutis. *Med Cut Ibero Lat Am* 1998; 26(5): 274-278.
- ⁰²⁹Vázquez ME, Fernández ML, Somoza C, Morales R. Aplasia cutis congénita, epidermolisis ampollosa y distrofia ungueal. *An Esp Pediatr* 1998; 49(3): 294-296.
- ⁰³⁰Guerra A, Polimón I, Segurado MA. Aplasia cutis congenita. *Piel* 1999; 14(10): 488-493.
- ⁰³¹Díez-Delgado J, Belmonte MJ, Calvo MD, López E. Aplasia cutis como efecto teratógeno del metimazol. *An Esp Pediatr* 1999; 51(3): 290-292.
- ⁰³²Moros M, Labay M, Valle F, Valero T, Martín-Calama T, Muñoz M. Aplasia cutis congénita en un recién nacido: revisión etiopatogénica y actitud diagnóstica. *An Esp Pediatr* 2000; 52(5): 453-456.
- ⁰³³Atherton DJ. Naevi and other developmental defects. En: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM. *Textbook of Dermatology*. 7th edition. Oxford (UK). Blackwell, 2001.
- ⁰³⁴Johnson B, Honig P. Aplasia Cutis. In: Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson B. *Lever's Histopathology of the skin*. 8th edition. Philadelphia, Pa: JB Lippincott, 1996: 126-127.
- ⁰³⁵Hamm H. Developmental abnormalities. En: Harper J, Oranje A, Prose N. *Textbook of pediatric dermatology*. Oxford (UK): Blackwell, 2000: 78-91.
- ⁰³⁶Hurwith. Aplasia Cutis Congenita. En: *Clinical Pediatric Dermatology*. 2nd edition. 1993: 20-21.
- ⁰³⁷Kruk-Jeromin J, Janik J, Rykala J. Aplasia cutis congenita of the scalp. Report of 16 cases. *Dermatol Surg* 1998; 24: 549-553.
- ⁰³⁸Drolet BA, Prendiville J, Golden J, Enjolras O, Esterly NB. "Membranous Aplasia Cutis" with Hair Collars. Congenital absence of skin or neuroectodermal defect? *Arch Dermatol* 1995; 131: 1427-1431.

- ⁰³⁹Commens Chris, Rogers M, Kan A. Heteropic Brain Tissue presenting as Bald Cysts with a Collar of Hypertrophic Hair. The “hair collar” sign. *Arch Dermatol* 1989; 125: 1253-1256.
- ⁰⁴⁰Tiang MM, Lau BH, Lee TX, Ling MI. Holoprosencephaly presenting as membranous aplasia cutis and diabetes insipidus: Report of one case. *Acta Paediatr Taiwan* 2004; 45(3): 181-183.
- ⁰⁴¹Sinclair RD, Darley C, Dawber RP. Congenital inclusion Dermoid Cyst of the scalp. *Australas J Dermatol* 1992; 33: 135-40.
- ⁰⁴²Yokota A, Matsukado Y. Congenital midline porencephaly: A new brain malformation associated with scalp anomaly. *Childs Brain* 1979; 5: 380-397.
- ⁰⁴³Zvulunov A, Kachko L, Manor E, Sinwell E, Carmi R. Reticulolinear aplasia cutis of the face and neck: a distinctive cutaneous manifestation in several syndromes linked to Xp22. *Br J Dermatol* 1998;138: 1046-1052.
- ⁰⁴⁴Drolet BA, Baselga E, Gosain AK, Levy ML, Esterly NB. Preauricular Skin Defects. A consequence of a persistent ectodermal groove. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1551-4.
- ⁰⁴⁵Betlloch I, Ramón R, Botella R. Disrafias de cabeza y cuello. *Piel* 2000; 15: 57-71.
- ⁰⁴⁶Cambiaghi S, Gelmetti C, Nicolini U. Prenatal findings in membranous aplasia cutis. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39(4): 638-640.
- ⁰⁴⁷ Achiron R, Hamiel-Pinchas O, Engelberg S, Barkai G, Reichman B, Mashiach S. Aplasia cutis congenita associated with epidermolysis bullosa and pyloric atresia: The diagnostic role of prenatal ultrasonography. *Prenat Diagn* 1992; 12(9): 765-771.
- ⁰⁴⁸Vanaclocha-Vanaclocha V, Saiz-Sapena N. Defectos del tubo neural y lesiones cutáneas. *Rev Neurol* 1997; 25(supl 3): 232-237.
- ⁰⁴⁹Elliott AM, Teebi AS. Further examples of autosomal dominant transmission of nonsyndromic aplasia cutis congenita. *Am J Med Genet* 1997; 73: 495-496.
- ⁰⁵⁰Becker R, Kunze J, Horn D, Gasiorek-Wiens A, Entezami M, Rossi R, Guschmann M, Sarioglu N. Autosomal recessive type of Adams-Oliver syndrome: prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 506-510.

- ⁰⁵¹Gerber M, De Veciana M, Graig V, Towers V, Devore GR. Aplasia Cutis Congenita: A rare cause of elevated alpha-fetoprotein levels. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1040-1.
- ⁰⁵²Cruikshank SH, Granados JL. Increased amniotic acetylcholinesterase activity with a fetus papyraceus and aplasia cutis congenita. *Obstet Gynecol* 1988; 71(6 pt 2): 997-999.
- ⁰⁵³Hughes JA, De Bruyn R, Patel K, Thomson D. Evaluation of spinal ultrasound in spinal disraphism. *Clin Radiol* 2003; 58: 227-233.
- ⁰⁵⁴De Brito JG, Pianetti G, Varella A, Wandeck KS. Extensa falha cutânea e craniana em paciente com aplasia cutis congenita. *Arq Neuropsiquiatr* 2004; 62(4): 1108-1111.
- ⁰⁵⁵De Brito JG, Pianetti G, Rabelo P, Wandeck KS, Lima FO. Uso da ultra-sonografia na triagem de disrafismos espinhais ocultos. *Arq Neuropsiquiatr* 2004; 62(3-A): 701-706.
- ⁰⁵⁶Tavafoghi V, Ghandchi A, Hambrick GW Jr, Udverhelyi GB. Cutaneous signs of spinal dysraphism . Report of a patient with a tail-like lipoma and review of 200 cases in the literature. *Arch Dermatol* 1978; 114: 573-577.
- ⁰⁵⁷Kaplan SB, Kemp SS, Oh KS. Radiographic manifestations of congenital anomalies of the skull. *Radiol Clin North Am* 1991; 29(2): 195-218.
- ⁰⁵⁸Leboucq N, Montoya-Martínez P, Montoya-Vigo F, Catan P. Aplasia Cutis Congenita of the scalp with large underlying skull defect. *Neuroradiology* 1994; 36(6): 480-482.
- ⁰⁵⁹Rodríguez JI. Cómo orientar el diagnóstico de un síndrome malformativo. *Piel* 1999; 14(10):525-527.
- ⁰⁶⁰Khan JY, Moss C, Roper HP. Aplasia Cutis Congenita with chromosome 12q abnormality. *Arch Dis Child* 1995; 72: 205-206.
- ⁰⁶¹Evers MEJW, Steijlen PM, Hamel BCJ. Aplasia Cutis Congenita and associated disorders: an update. *Clin Genet* 1995; 47: 295-301.
- ⁰⁶²Metzker A, Brenner S, Merlob P. Iatrogenic cutaneous injuries in the neonate. *Arch Dermatol* 1999; 135: 697-703.
- ⁰⁶³Brown ZA, Jung AL, Stenchever MA. Aplasia cutis congenita and the fetal scalp electrode. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 129: 351-352.

- ⁰⁶⁴Caouette-Laberge L, Bortoluzzi P, Egerszegi EP, Marton D. Neonatal Volkmann's ischaemic contracture of the forearm: a report of five cases. *Plast Reconstr Surg* 1992; 90: 621-628.
- ⁰⁶⁵Cham PMH, Drolet BA, Segura AD, Esterly NB. Congenital Volkmann ischaemic contracture: a case report and review. *Br J Dermatol* 2004; 150: 357-363.
- ⁰⁶⁶Chan HHL, Fung JWK, Lam WM, Choi P. The clinical spectrum of rudimentary meningocele. *Pediatr Dermatol* 1998; 15(5): 388-389.
- ⁰⁶⁷Miyamoto T, Mihara M, Hagari Y, Shimao S. Primary Cutaneous Meningioma on the scalp: Report of two siblings. *J Dermatol* 1995; 22: 611-619.
- ⁰⁶⁸Peñas PF, Jones-Caballero M, Amigo A, Aragües M, García-Diez A. Cutaneous Meningioma underlying congenital localized hypertrichosis. *J Am Acad Dermatol*. 1994; 30: 363-6.
- ⁰⁶⁹López DA, Silvers DN, Helwig EB. Cutaneous meningiomas: A clinicopathologic study. *Cancer* 1974; 34: 728-744.
- ⁰⁷⁰Serwatka LM, Melette JR. Cutaneous Meningioma. *J Dermatol Surg Oncol* 1984; 10: 896-900.
- ⁰⁷¹Theaker JM, Fleming KA. Meningioma of the scalp: a case report with immunohistological features. *J Cutan Pathol* 1987; 14: 49-53.
- ⁰⁷²Marrogi AJ, Swanson PE, Kyriakos M, Wick MR. Rudimentary meningocele of the skin. Clinicopathologic features and differential diagnosis. *J Cutan Pathol* 1991; 18: 178-188.
- ⁰⁷³Herron MD, Coffin CM, Vanderhooft SL. Vascular stains and hair collar sign associated with congenital anomalies of the scalp. *Pediatr Dermatol* 2005; 22(3): 200-205.
- ⁰⁷⁴Seabury Stone M, Walker PS, Kennard CD. Rudimentary Meningocele presenting with a scalp hair tuft. Report of two cases. *Arch Dermatol* 1994; 130: 775-777.
- ⁰⁷⁵Khallouf F, Fétissof M, Machet MC, Stephanov E, Lechrist J, Lorette G. Sequestered meningocele of the scalp: diagnostic value of hair anomalies. *Pediatr Dermatol* 1994; 11(4): 315-318.
- ⁰⁷⁶Berry AD, JW Patterson. Meningoceles, Meningomyeloceles, and Encephaloceles: a neurodermatopathologic study of 132 cases. *J Cutan Pathol* 1990; 18: 164-177.

- ⁰⁷⁷Mastruserio DN, Cobb MA, Ross VE. Nevocellular nevus associated with alopecia presenting as aplasia cutis congenita. *Int J Dermatol* 1998; 37: 37-38.
- ⁰⁷⁸Torreló A, Boente MC, Nieto O, Asial R, Colmenero I, Winik B, Zambrano A, Happle R. Nevus psiloliparus and aplasia cutis: a further possible example of didymosis. *Pediatr Dermatol* 2005; 22(3): 206-209.
- ⁰⁷⁹Soma Y, Fujimoto M. Frontoparietal scleroderma (en coup de sabre) following Blaschko's lines *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 366-368.
- ⁰⁸⁰Mirshekari A, Safar F. Hallermann-Streiff syndrome: A case review. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29: 477-479.
- ⁰⁸¹Kubba R, Rook A. Congenital triangular alopecia. *Br J Dermatol* 1976; 95: 657-659.
- ⁰⁸²Ferrando J, López T, Navarra R, Yachi E, Palou J. Alopecia triangular congénita. *Actas Dermosifiliogr* 1992; 83(12): 657-659.
- ⁰⁸³Park SW, Choi YD, Wang HY. Congenital triangular alopecia in association with congenital heart diseases, bone and teeth anomalies, multiple lentiginos and café-au-lait patches. *Int J Dermatol* 2004; 43: 366-367.
- ⁰⁸⁴Kowalski DC, Fenske NA. The focal facial dermal dysplasias: report of a kindred and a proposed new classification. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 575-582.
- ⁰⁸⁵Wells JM, Weedon D. Focal facial dermal dysplasia or aplasia cutis congenita: a case with a hair collar. *Australasian J Dermatol* 2001; 42: 129-131.
- ⁰⁸⁶Deeken James H, Caplan RM. Aplasia Cutis Congenita. *Arch Dermatol* 1970; 102: 386-389.
- ⁰⁸⁷Nagore E, Sánchez-Motilla JM, Febrer MI, Cremades B, Aleu M, Aliaga A. Radius Hypoplasia, radial palsy, and aplasia cutis due to amniotic band syndrome. *Pediatr Dermatol* 1999; 16(3): 217-219.
- ⁰⁸⁸Lemke RP, Machin G, Muttitt S, Bamforth F, Rao S, Welch R. A case of Aplasia Cutis Congenita in dizygotic twins. *J Perinatol* 1993; 13: 22-27.
- ⁰⁸⁹Levin DL, Nolan KS; Esterly NB. Congenital absence of skin. *J Am Acad Dermatol* 1980; 2: 203-206.

- ⁰⁹⁰Gorrotxategi P, Reguilón MJ, Gaztañaga R, Hernández-Abenza J, Albisu Y. Enfermedad de Moya_Moya en un niño poliformado. *Rev Neurol (Barc)* 1995; 23(120): 403-405.
- ⁰⁹¹Sharif S, Hay CRM, Clayton-Smith J. Aplasia cutis congenita and low molecular weight heparine. *Int J Obstet Gynaecol* 2005; 112: 256-258.
- ⁰⁹²Piazza AJ, Blackston D, Sola A. A case of Adams-Oliver Syndrome with associated brain and pulmonary involvement: Further evidence of vascular pathology? *Am J Med Genet* 2004; 130 (2): 172-175.
- ⁰⁹³Fölster-Holst R, Caliebe A, Neubauer BA, Kautza M, Lange I, Schröder H. Cutis marmorata telangiectatica congenita as part of Adams-Oliver Syndrome with macrocephaly, ulcer of the scalp, and syndactyly (Van-Lohuizen syndrome) in a male neonate. *Ann Dermatol Venereol* 1998; 125 (suppl 1): 1S165.
- ⁰⁹⁴Frank RA, Frosch PJ. Adams-Oliver syndrome: cutis marmorata telangiectatica congenita with multiples anomalies. *Dermatology* 1993; 187(3): 205-208.
- ⁰⁹⁵Keymolen K, De Smet L, Bracke P, Fryns JP. The concurrence of ring constrictions in Adams-Oliver syndrome: additional evidence for vascular disruption as common pathogenetic mechanism. *Genet Couns* 1999; 10(3): 295-300.
- ⁰⁹⁶Stephan MJ, Ponzi JW, Alden ER. Origin of scalp vertex Aplasia Cutis. *Pediatrics* 1982; 101 (5): 850-853.
- ⁰⁹⁷Yagupsky P, Reuveni H, Karplus M, Moses S. Aplasia cutis congenita in one of monozygotic twins. *Pediatr Dermatol* 1986; 3(5): 403-405.
- ⁰⁹⁸Jones KL. *Smith's recognizable patterns of human malformation*, 4th edition. Philadelphia: Saunders Company, 1988.
- ⁰⁹⁹Harris HH, Foucar E, Andersen RD, Ray TL. Intrauterine herpes simplex infection resembling mechanobullous disease in a newborn infant. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 1148- 1155.
- ¹⁰⁰Romaní J, Puig L, Aznar G, Demestre X, Altirriba O, Alomar A. Adams-Oliver Syndrome with unusual Central Nervous System Alterations. *Pediatr Dermatol* 1998; 15 (1): 48-50.
- ¹⁰¹Pozzati E, Padovani R, Frank F, Gaist G. Leptomeningeal angiomas and Aplasia Cutis Congenita of the scalp. Case report. *J. Neurosurg* 1983; 58: 937-940.

- ¹⁰²Martínez-Frias ML, Cereijo A, Rodríguez-Pinilla E, Urioste M. Methimazole in animal feed and Congenital Aplasia Cutis. *Lancet* 1992; 339: 742-743.
- ¹⁰³Ferraris S, Valenzise M, Lerone M, Divizia MT, Rosaia L, Blaid D, Nemelka O, Ferrero GB, Silengo M. Malformations following methimazole exposure in utero: an open issue. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003; 67(12): 989-992.
- ¹⁰⁴Fonseca W, Alencar AJ, Pereira RM, Misago C. Congenital malformation of the scalp and cranium after failed first trimester abortion attempt with misoprostol. *Clin Dysmorphol* 1993; 2: 76-80.
- ¹⁰⁵Kjaer M. Congenital skin defects. *Acta DermatoVenereol* 1968; 48: 608-611.
- ¹⁰⁶Hendrickx AG, Pellegrini M, Tarara R, Parker R, Silverman S, Steffek AJ. Craniofacial and central nervous system malformations induced by triamcinolone acetonide in non human primates. I. General teratogenicity. *Teratology* 1980; 22: 103-114.
- ¹⁰⁷Martínez-Lage JF, Almagro MJ, López F, Poza M. Aplasia cutis congenita of the scalp. *Childs Nerv Syst* 2002; 18: 634-637.
- ¹⁰⁸Hubert A, Bonneau D, Couet D, Berthier M, Oriot D, Larrègue M. Aplasia Cutis Congenita of the scalp in an infant exposed to valproic acid in utero. *Acta Paediatr* 1994; 83: 789-790.
- ¹⁰⁹Carmi E, Chaby G, Level C, Esquenet P, Kremp O, Gondry J, Denoeux JP. Congenital cutaneous aplasia after intra-abdominal pregnancy. *Ann Dermatol Venereol* 1998; 125 (suppl 1): 1S159.
- ¹¹⁰Harris HW, Miller OF. Midline cutaneous and spinal defects. Midline cutaneous abnormalities associated with occult spinal disorders. *Arch Dermatol* 1976; 112: 1724-1728.
- ¹¹¹Cunningham BA. Cell Adhesion Molecules and the Regulation for Development. *Am J Obstet Gynecol.* 1991; 164: 939-948.
- ¹¹²Holbrook KA, Smith LT, Kaplan ED, Minami SA, Hebert GP, Underwood RA. Expression of morphogens during human follicle development in vivo and model for studying follicle morphogens in vitro. *J Invest Dermatol* 1993; 101: 395-475.
- ¹¹³Edelman GM. Cell adhesion molecules in the regulation of animals form and tissue pattern. *Ann Rev Cell Biol* 1986; 2: 81-116.

- ¹¹⁴Vicente FJ, Gil P, Vázquez-Doval JF. Principales mecanismos etiopatogénicos de las enfermedades neurocutáneas. *Rev Neurol* 1997; 25(supl 3): 214-221.
- ¹¹⁵Gerrelli D, Copp AJ. Failure of neural tube closure in the loop-tail (Lp) mutant mouse: analysis of the embryonic mechanism. *Dev Brain Res* 1997; 102: 217-224.
- ¹¹⁶Stanier P, Henson JN, Eddelston J, Moore GE, Copp AJ. Genetic basis of neural tube defects: the mouse gene loop-tail maps to a region of chromosome 1 syntenic with human 1q21-q23. *Genomics* 1995; 26(3): 473-8.
- ¹¹⁷Baselga E, Drolet B, Prendiville J, Rogers M, Esterly NB. Membranous Aplasia Cutis of the Scalp and Face Parallels Embryonic Fusion Lines. *Ann Dermatol Venereol* 1998; 125 (suppl 1): 1S158.
- ¹¹⁸Fujita K, Enomoto T, Yanaka K, Nose T. Ventricular diverticulum at the posterior horn of the lateral ventricle presenting as aplasia cutis congenita. *Child's Nerv Syst* 2001; 17: 750-753.
- ¹¹⁹Mersereau P, Kilker K, Carter H, Fassett E, Williams J, Flores A, Williams L, Mai C, Mulinare J. Spina bifida and anencephaly before and after the folic acid mandate---United States, 1995--1996 and 1999--2000. *Morb Mortal Wkly Rep* 2004; 53(17): 362-365.
- ¹²⁰Kirke PN, Mills JL, Molloy AM, Brody LC, O'Leary VB, Daly L, Murray S, Conley M, Mayne D, Smith O, Scott MJ. Impact of the MTHFR C677T polymorphism on risk of neural tube defects: case-control study. *BMJ* 2004; 328: 1535-1536.
- ¹²¹Koch MC, Stegmann K, Ziegler A, Schroter B, Ermert A. Evaluation of the MTHFR C677T allele and the MTHFR gene locus in a German spina bifida population. *Eur J Pediatr* 1998; 157(6): 487-492.
- ¹²²Shaw GM, Rozen R, Finnell RH, Wasserman CR, Lammer EJ. Maternal vitamin use, genetic variation of infant methylenetetrahydrofolate reductase, and risk of spina bifida. *Am J Epidemiol* 1998; 148(1): 30-37.
- ¹²³Eskes TK. From birth to coception. Open or closed. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 78(2): 169-177.

- ¹²⁴Barber RC, Shaw GM, Lamer EJ, Greer KA, Biela TA, Lacey SW, Wasserman CR, Finnell RH. Lack of association between mutations in the folate receptor-alpha gene and spina bifida. *Am J Med Genet* 1998; 76(4): 310-317.
- ¹²⁵Johnsonbaugh RE, Light IJ, Sutherland JM. Congenital scalp defects in father and son. *Am J Dis Child* 1965; 110: 297-298.
- ¹²⁶Pérez P, Page A, Bravo A, Del Rio M, Jiménez-Conti I, Budunova I, Slaga TJ, Jorcano JL. Altered skin development and impaired proliferative and inflammatory responses in transgenic mice overexpressing the glucocorticoid receptor. *FASEB J* 2001; 15: 2030-2032.
- ¹²⁷Neumann PE, Frankel WN, Letts VA, Coffin JM, Copp AJ, Bernfield M. Multifactorial inheritance of neural tube defects: localization of the major gene and recognition of modifiers in ct mutant mice. *Nat Genet* 1994; 6: 357-362.
- ¹²⁸Giroud A, Roux C. Differentiation of the epidermis and circumscribed cutaneous aplasia. *Bull Soc Franc Dermatol Syph* 1961; 68: 197-202.
- ¹²⁹Sybert Virginia P. Aplasia Cutis Congenita : A report of 12 new families and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 1985; 3: 1-14.
- ¹³⁰Küster W, Traupe H. Klinik und genetik angeborener hautdefekte. *Hauthartz* 1988; 39: 553-563.
- ¹³¹Gorlin RJ. et al. *Syndromes of head and neck*, 3rd edition. New York: Oxford University Press. 1990: 417-19.
- ¹³²Evers MEJW, Steijlen PM, Hamel BCJ. Aplasia Cutis Congenita and associated disorders: an update. *Clin Genet* 1995; 47: 295-301.
- ¹³³Itin P, Pletscher M. Familial Aplasia Cutis Congenita of the scalp without other defects in six members of three successive generations. *Dermatologica* 1988; 177: 123-125.
- ¹³⁴Benjamin LT, Trowers AB, Schachner LA. Giant aplasia cutis congenita without associated anomalies. *Pediatr Dermatol* 2004; 21(2): 150-153.
- ¹³⁵Fukamizu H, Matsumoto K, Inoue K, Moriguchi T. Familial occurrence of aplasia cutis congenita. *J Dermatol Surg Oncol* 1982; 8(12): 1068-1069.
- ¹³⁶Fisher M, Schneider R. Aplasia cutis congenita in three successive generations. *Arch Dermatol* 1973; 108: 252-253.

- ¹³⁷Lestringant GG, Towairky AA. Three siblings with extensive aplasia cutis congenita of the scalp and underlying bone defect: Autosomal recessive inheritance. *Int J Dermatol* 1989; 28: 278-279.
- ¹³⁸Preis S, Engelbrecht V, Lenard HG. Aplasia cutis congenita and enlarged parietal foramina (Catlin marks) in a family. *Acta Paediatr* 1995; 84:701-702.
- ¹³⁹Colón-Fontáñez F, Friedlander SF, Newbury R, Eichenfield LF. Bullous Aplasia cutis congenita. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: S95-S98.
- ¹⁴⁰Dallapiccola B, Giannotti A, Marino B, Digilio C, Obregón G. Familial aplasia cutis congenita and coarctation of the aorta. *Am J Med Genet* 1992; 43: 762-763.
- ¹⁴¹Tekinalp G, Yurdakök M, Kara A, Gököz A, Sahin S, Saçkesen C, Hindioglu U. Bilateral abdominal Aplasia Cutis Congenita associated with atrial septal defect: A case report. *Pediatr Dermatol* 1997; 14(2): 117-9.
- ¹⁴²Adams FH, Oliver CP. Hereditary deformities in a man due to arrested development. *J Hered* 1945; 36: 3-7.
- ¹⁴³Dyall-Smith D, Ramsden A, Laurie S. Adams-Oliver Syndrome: Aplasia Cutis Congenita, terminal transverse limb defects and Cutis Marmorata Telangiectatica Congenita. *Australas J Dermatol* 1994; 35(1): 19-22.
- ¹⁴⁴Çaksen H, Kurtoglu S. A case of Adams-Oliver syndrome associated with acrania, microcephaly, hemiplegia, epilepsy, and mental retardation. *Acta Neurol Bel* 2000; 100: 252-255.
- ¹⁴⁵Pousti TJ, Bartlett RA. Adams-Oliver syndrome: Genetics and associated anomalies of cutis aplasia. *Plast Reconstr Surg* 1997; 100 (6): 1491-1496.
- ¹⁴⁶Lin YJ, Chen HC, Jee SH, Huang FY. Familial aplasia cutis congenita associated with limb anomalies and tetralogy of Fallot. *Int J Dermatol* 1993; 32: 52-53.
- ¹⁴⁷Whitley CB, Gorlin RJ. Adams-Oliver syndrome revisited. *Am J Med Genet* 1991; 40(3): 319-326.
- ¹⁴⁸Klinger G, Merlob P. Adams-Oliver syndrome: Autosomal recessive inheritance and new phenotypic-anthropometric findings. *Am J Med Genet* 1998; 79: 197-199.
- ¹⁴⁹Örstavik KH, Strømme P, Spetalen S, Flage T, Westvik J, Vesterhus P, Skjeldal O. Aplasia Cutis Congenita associated with limb, eye, and brain anomalies in sibs: A variant of the Adams-Oliver Syndrome? *Am J Med Genet* 1995; 59: 92-95.

- ¹⁵⁰Halper S, Rubenstein D. Aplasia cutis congenita associated with syndactyly and supernumerary nipples: report of a second family with similar clinical findings. *Pediatr Dermatol* 1991;8(1): 32-34.
- ¹⁵¹Santos H, Cordeiro I, Menezes I. Aplasia cutis congenita associated with congenital heart defect, not a coincidence? *Am J Med Genet* 1989; 34: 614-615.
- ¹⁵²Zapata HH, Sletten LJ, Pierpont MEM. Congenital cardiac malformations in Adams-Oliver syndrome. *Clin Genet* 1995; 47: 80-84.
- ¹⁵³Farrell SA, Warda LJ, LaFlair P, Szymonowicz W. Adams-Oliver syndrome: a case with juvenile chronic myelogenous leukemia and chylothorax. *Am J Med Genet* 1993; 47: 1175-1179.
- ¹⁵⁴Bork K, Pfeifle J. Multifocal aplasia cutis congenita, distal limb hemimelia, and cutis marmorata telangiectatica in a patient with Adams-Oliver syndrome. *Br J Dermatol* 1992; 127: 160-163.
- ¹⁵⁵Al-Sanna'a N, Adatia I, Teebi AS. Transverse limb defects associated with aortopulmonary vascular abnormalities: vascular disruption sequence or atypical presentation of Adams-Oliver syndrome? *Am J Med Genet* 2000; 94: 400-404.
- ¹⁵⁶Beham A, Mempel M, Thomsen S, Worret WI, Ring J, Abeck D. Adams-Oliver syndrome presenting with aplasia cutis congenita, syndactyly, and transversal onychodystrophia. *Ann Dermatol Venereol* 1998; 125 (suppl 1): 1S164.
- ¹⁵⁷Mempel M, Abeck D, Lange I, Strom K, Caliebe A, Beham A, Kautza M, Worret WI, Neubauer BA, Ring J, Schröder H, Fölster-Holst R. The wide spectrum of clinical expression in Adams-Oliver syndrome: a report of two cases. *Br J Dermatol* 1999; 140: 1157-1160.
- ¹⁵⁸Martínez-Frías ML, Arroyo I, Jiménez N, Nieto C, Rodríguez-Pinilla E, Urioste M, Omeñaca F, García A. Síndrome de Adams-Oliver en nuestro medio: aspectos epidemiológicos. *An Esp Pediatr* 1996; 45:57-61.
- ¹⁵⁹Högler W, Sidoroff A, Weber F, Baldissera I, Heinz-Erian P. Aplasia cutis congenita, uvula bífida and bilateral retinal dystrophy in a girl with naevus sebaceous syndrome. *Br J Dermatol* 1999; 140(3): 542-543.

- ¹⁶⁰Mimouni F, Han BK, Barnes L, Ballard JL, Dignan PS, Kiessling MA, Lucky AW. Multiple hamartomas associated with intracranial malformation. *Pediatr Dermatol* 1986; 3(3): 219-225.
- ¹⁶¹Happle R, König A. Didymosis aplasticosebacea: coexistence of aplasia cutis congenita and nevus sebaceus may be explained as a twin spot phenomenon. *Dermatology* 2001; 202: 246-248.
- ¹⁶²Higginbottom MC, Jones KL, James HE, Bruce DA, Schut L. Aplasia Cutis Congenita: A cutaneous marker of occult spinal dysrafism. *J Pediatr* 1980; 96(4): 687-9.
- ¹⁶³Al-Sawan RMZ, Soni AL, Al-Kobrosly AM, Shawkat MM, Al-Saleh Q, Al-Sabah H, Tahmiscija DV. Truncal aplasia cutis congenita associated with ileal atresia and mesenteric defect. *Pediatr Dermatol* 1999; 16(5): 408-409.
- ¹⁶⁴Bonioli E, Hennekam RC, Spena G, Morcaldi G, Di Stefano A, Serra G, Bellini C. Aplasia cutis congenita, skull defect, brain heterotopia, and intestinal lymphangiectasia. *Am J Med Genet* 2005; 132(2): 202-205.
- ¹⁶⁵Reichert S, Cocciale MP, Lemelle JL, Barbaud A, Schmitt M, Weber M, Schmutz JL. Absence Cutanée Congénitale et foetus papyracé. Une observation. *Ann Dermatol Venereol.* 1997; 124: 470-473.
- ¹⁶⁶Del Olmo N, Torrelo A, Zambrano A. Aplasia cutánea congénita asociada a feto papyracé. *Actas Dermosifiliogr* 1997; 88: 635-637.
- ¹⁶⁷Munkvad JM, Nielsen AO, Asmussen T. Aplasia Cutis Congenita. A follow up evaluation after 25 years. *Arch Dermatol* 1981; 117: 232-233.
- ¹⁶⁸Kelly BJ, Samolitis NJ, Xie DL, Skidmore RA. Aplasia cutis congenita of the trunk with fetus papyraceus. *Pediatr Dermatol* 2002; 19(4): 326-329.
- ¹⁶⁹Léauté-Labrèze C, Depaire-Duclos F, Sarlangue J, Fontan D, Sandler B, Maleville J, Taïeb A. Congenital cutaneous defects as complications in surviving co-twins. *Arch Dermatol* 1998;134: 1121-1124.
- ¹⁷⁰Joshi RK, Majeed-Saidan MA, Abanmi A, Diab D. Aplasia cutis congenita with fetus papyraceus. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25(6): 1083-1085.
- ¹⁷¹Lambert J, Govaert P, Naeyaert JM. What syndrome is this? *Pediatr Dermatol* 1997; 14(4): 330-332.

- ¹⁷²Vizán de Uña C, Lázaro Ochaita P. Defectos cutáneos en un recién nacido. *Piel* 1993; 8:92-94.
- ¹⁷³Fusi L, Mc Parland P, Fisk N, Nicolini U, Wigglesworth J. Acute twin-twin transfusion: a possible mechanism for brain damaged survivors after intrauterine death of a monochorionic twin. *Obstet Gynecol* 1991; 78(3 pt 2): 517-520.
- ¹⁷⁴Lopriore E, Vandenbussche FPHA, Tiersma ESM, De Beaufort AJ, De Leeuw JP. Twin-to-twin transfusion syndrome: new perspectives. *J Pediatr* 1995; 127: 675-680.
- ¹⁷⁵Boente MC, Frontini MV, Acosta MI, Saleme C, Barrionuevo S, Asial R. Extensive symmetric truncal Aplasia cutis congenita without Fetus Papyraceus or macroscopic evidence of placental abnormalities. *Pediatr Dermatol* 1995; 3: 228-230.
- ¹⁷⁶Lane W, Zanol K. Duodenal atresia, biliary atresia, and intestinal infarct in truncal aplasia cutis congenita. *Pediatr Dermatol* 2000; 17(4): 290-292.
- ¹⁷⁷Cambiaghi S, Schiera A, Tasin L, Gelmetti C. Aplasia cutis congenita in surviving co-twins: four unrelated cases. *Pediatr Dermatol* 2001; 18 (6): 511-515.
- ¹⁷⁸Kanzler MH, Smoller B, Woodley DT. Congenital localized absence of the skin as a manifestation of Epidermolysis Bullosa. *Arch Dermatol* 1992; 128: 1087-1090.
- ¹⁷⁹Shaw DW, Fine JD, Piacquadio DJ, Greenberg MJ, Wang-Rodríguez J, Eichenfield LF. Gastric outlet obstruction an Epidermolysis Bullosa. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 304-310.
- ¹⁸⁰Bigliardi PL, Braschler C, Khun P, Sigrist J, Buechner S, Rufli T. Unilateral aplasia cutis congenita on the leg. *Pediatr Dermatol* 2004; 21(4): 454-457.
- ¹⁸¹Ng PC, Lee CH, To KF, Fok TF, So KW, Wong W, Cheung KL. Severe congenital absence of skin in a preterm infant. *J Paediatr Child Health* 1999; 35: 306-308.
- ¹⁸²Izhar R, Ghani T. Aplasia cutis congenita and antithyroid drugs. *J Pak Med Assoc* 2002; 52(11): 525-528.
- ¹⁸³Vogt T, Stoltz W, Landthaler M. Aplasia Cutis Congenita after exposure to Methimazole: A casual relationship? *Br J Dermatol* 1995; 133: 994-996.
- ¹⁸⁴Dutertre JP, Jonville AP, Moraine C, Autret E. Aplasia Cutis après exposition in utero au Carbimazole. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1991; 20: 575-576.
- ¹⁸⁵Mujtaba Q, Burrow GN. Treatment of hyperthyroidism in pregnancy with Propylthiouracil and Methimazole. *Obstet Gynecol* 1975; 46: 282-6.

- ¹⁸⁶Milham S. Scalp defects in infants of mothers treated for hypertyroidism with Methimazole or Carbimazole during pregnancy. *Teratology* 1985; 32: 321.
- ¹⁸⁷Karg E, Bereg E, Gaspar L, Katona M, Turi S. Aplasia cutis congenita after Methimazole exposure in utero. *Pediatr Dermatol* 2004; 21(4): 491-494.
- ¹⁸⁸Clementini M, Di Gianantonio E, Pelo E, Mammi I, Basile RT, Tenconi R. Metimazole embryopathy: delineation of the phenotype. *Am J Med Genet* 1999; 83: 4343-46.
- ¹⁸⁹Van Dijke CP, Heydendael RJ, De Kleine MJ. Methimazole, carbimazole and congenital skin defects. *Ann Intern Med* 1987; 106: 60-61.
- ¹⁹⁰Kalb RE, Grossman ME. The association of aplasia cutis congenita with therapy of maternal thyroid disease. *Pediatr Dermatol* 1986; 3(4): 327-330.
- ¹⁹¹Bjerkedal T. et al. Valproic acid and spina bifida. *Lancet* 1982; 2: 1096.
- ¹⁹²Finlay AY, Marks R. An hereditary syndrome of lumpy scalp, odd ears and rudimentary nipples. *Br J Dermatol* 1978; 99: 423-430.
- ¹⁹³Setleis H, Kramer B, Valcarcel M, Einhorn AH. Congenital ectodermal dysplasia of the face. *Pediatrics* 1963; 32: 540-548.
- ¹⁹⁴Sorge G, Pavone L, Polizzi A, Mauceri L, Leonardi RM, Tripi T, Opitz JM. Another "new" form, the Palagonia type of acrofacial dysostosis in a sicilian family. *Am J Med Genet* 1997; 69: 388-394.
- ¹⁹⁵Jones EM, Hersh JH, Yusk JW. Aplasia cutis congenita, cleft palate, epidermolysis bullosa, and ectrodactyly: A new syndrome? *Pediatr Dermatol* 1992; 9(3): 293-297.
- ¹⁹⁶Sánchez JM, Nagore E, Febrer I. Síndrome de las bridas amnióticas: manifestaciones cutáneas. *Piel* 1998; 13: 459-462.
- ¹⁹⁷Gershoni-Baruch R, Leibo R. Aplasia Cutis Congenita, high myopia and cone-rod dysfunction in two sibs: A new autosomal recessive disorder. *Am J Med Genet*. 1996; 61: 42-44.
- ¹⁹⁸Rudolph RI, Schwartz W, Leyden JJ. Bitemporal aplasia cutis congenita. *Arch Dermatol* 1974; 110: 615-618.
- ¹⁹⁹Langman J. *Embriología médica*. 4ª edición. México DF, México: Editorial Médica Panamericana S.A. 1981. pags 316-348.

- ²⁰⁰Schoenwolf GC. Observations on closure of the neuropores in the chick embryo. *Am J Anat* 1979; 155: 445-446.
- ²⁰¹Geelen JAG, Langman J. Ultrastructural observations on closure of neural tube in the mouse. *Anat Embryol* 1979; 156: 73-88.
- ²⁰²Mc Atee-Smith J, Hebert AA, Rapini RP, Goldberg NS. Skin lesions of the spinal axis and spinal dysraphism. Fifteen cases and review of the literature. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148: 740-748.
- ²⁰³James CC, Lassman LP. Spinal dysraphism: the diagnosis and treatment of progressive lesions in spina bifida occulta. *J Bone Joint Surg Br* 1969; 51B: 415-422.
- ²⁰⁴Benzekri L, Jarmouni R, Zouhair K, El Quazzani T, Nejjam F, Moufid K, Bennani Smires C, Lakhdar H. Dysraphisme spinal ferme. A propos de trois cas. *Ann Dermatol Venereol* 1996; 123: 378-381.
- ²⁰⁵Aubard Y, Piver P, Chinchilla AM, Baudet JH. Folates et Tube Neural. *Revue de la littérature. J Ginecol Obstet Biol Reprod* 1997; 26: 576-584.
- ²⁰⁶Martínez-Frias ML, Rodríguez-Pinilla E, Salvador J. Valproate and spina bifida. *Lancet* 1989; 18: 611-612.
- ²⁰⁷Martínez-Frias ML. Valproic acid and spina bifida. *Lancet* 1991; 338: 196-197.
- ²⁰⁸Oakeshott P, Hunt G. Valproate and spina bifida. *Lancet* 1989; 18: 611.
- ²⁰⁹Kjaer I, Hansen BF, Keeling JW. Axial skeleton and pituitary gland in human fetuses with spina bifida and cranial encephalocele. *Pediatr Pathol Lab Med* 1996; 16(6): 909-926.
- ²¹⁰Robert E. Spina bifida. *Neurochir* 1988; 34 (suppl. 1): 89-91.
- ²¹¹Kallen K. Maternal smoking, body mass index, and neural tube defects. *Am J Epidemiol* 1998; 147(12): 1103-1111.
- ²¹²Guggisberg D, Hadj-Rabia S, Viney C, Bodemer C, Brunelle F, Zerah M, Pierre-Kahn A, De Prost Y, Hamel-Teillac D. Skin markers of occult spinal dysraphism in children. *Arch Dermatol* 2004; 140: 1109-1115.
- ²¹³Drolet BA, Boudreau C. When good is not good enough. *Arch Dermatol* 2004;140:1153-1155.

- ²¹⁴Drolet B. Developmental abnormalities. En: Eichenfield LF, Frieden I and Esterly NB. Textbook of Neonatal Dermatology. 1ª edición. Philadelphia, Pennsylvania, USA: WB Saunders Company 2001. pags 117-135.
- ²¹⁵Davis DA, Cohen PR, George RE. Cutaneous stigmata of occult spinal dysraphism. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 892-896.
- ²¹⁶Pacheco-Jacome E, Ballesteros MC, Jayakar P, Morrison G, Ragheb J, Medina LS. Occult spinal dysraphism: evidence-based diagnosis and treatment. *Neuroimaging Clin N Am* 2003; 13(2): 327-334.
- ²¹⁷Çalikoglu E, Öztas P, Anadolu RY, Çatal F, Görpelioglu C. Faun tail with aplasia cutis congenita and diastematomyelia. *Dermatology* 2004; 209: 333-334.
- ²¹⁸Anthony FC, Holden CA. Diffuse hypertrichosis and faun-tail naevus as cutaneous markers of spinal dysraphism. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 645-648.
- ²¹⁹Kaya TI, Kokturk A, Guleryuz A, Bagdatoglu C, Ikizoglu G. Faun tail: a rare cutaneous stigma of spinal dysraphism. *Int J Dermatol* 2002; 41: 119-120.
- ²²⁰Gupta R, Sigal A, Pandhi D. Faun tail nevus a cutaneous marker of spinal dysraphism. *Indian Pediatr* 2005; 42:67-69.
- ²²¹Boyyat A, Yazar T, Ekmekçi P, Gürgey E. Lumbosacral vascular malformation: a hallmark of occult spinal dysraphism. *Dermatology* 2000; 201: 374-376.
- ²²²Enjolras O, Boukobza M, Jdid R. Cervical occult spinal dysraphism: MRI findings and the value of a vascular birthmark. *Pediatr Dermatol* 1995; 12(3): 256-259.
- ²²³Ben-Amitai D, Davidson S, Schwartz M, Prais D, Shamir R, Metzker A, Merlob P. Sacral nevus flammeus simplex: the role of imaging. *Pediatr Dermatol* 2000; 17(6): 469-471.
- ²²⁴Laurent I, Léauté-Labrèze C, Maleville J, Taïeb A. Appendice caudal et hémangiome sacré révélateurs d'une dysraphie occulte. *Ann Dermatol Venereol* 1998; 125: 414-416.
- ²²⁵Tatli M, Kumral A, Duman N, Ozcan S, Ozcan H. An unusual cutaneous lesion as the presenting sign of spinal dysraphism in a preterm infant. *Pediatr Dermatol* 2004; 21(6): 664-666.
- ²²⁶Romero MA, Morillo V. Manifestaciones cutáneas del disrafismo espinal. *Piel* 1999; 14: 88-93.

- ²²⁷Kriss VM, Desai NS. Occult spinal dysraphism in neonates: assessment of high-risk cutaneous stigmata on sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 171(6):1687-1692.
- ²²⁸Gibson PJ, Britton J, Hall DMB, Rowland Hill C. Lumsacral skin markers and identification of occult spinal dysraphism in neonates. *Acta Paediatr* 1995; 84: 208-209.
- ²²⁹Hattori H, Higuchi Y, Tashiro Y. Dorsal dermal sinus and dermoid cysts in occult spinal dysraphism. *J Pediatr* 1999; 134: 793.
- ²³⁰Winstanley D, Graham B, Blair M, Linfesty R, Tomita S, Matthews J. Sacral hemangioma with sinus tract in an infant. *Pediatr Dermatol* 2003; 20(3): 221-224.
- ²³¹Belzberg AJ, Myles ST, Trevenen CL. The human tail and spinal dysraphism. *J Pediatr Surg* 1991; 26 (10): 1243-1245.
- ²³²Miyamoto T, Hagari S. Tail-like protrusion on the nape with cervical spina bifida. *Arch Dermatol* 1993; 129: 918-919.
- ²³³Misago N, Abe M, Kohda H. Intradermal dermoid cyst associated with occult spinal dysraphism. *J Dermatol* 1996; 23: 275-278.
- ²³⁴Filosa G, Bugatti L, Ciattaglia G, Salaffi S, Carotti M. Naevus comedonicus as dermatologic hallmark of occult spinal dysraphism. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1996; 77: 243.
- ²³⁵Pierre-Kahn A, Lacombe J, Pichón J, Giudicelli Y, Reiner D, Sainte-Rose C et al. Intraspinal lipomas with spina bifida: prognosis and treatment in 73 cases. *J Neurosurgery* 1986; 65:756-761.
- ²³⁶Anderson F. Occult spinal dysraphism: a series of 73 cases. *Pediatrics* 1975; 56: 826-835.
- ²³⁷Boone DE, Parsons D, Lachmann SM, Sherwood T. Spina bifida occulta: lesion or anomaly? *Clin Radiol* 1985; 36: 159-161.
- ²³⁸Martínez-Frias ML, Salvador J, Taramona A, Alonso MD, Prieto L. Estudio epidemiológico descriptivo de las anomalías congénitas del sistema nervioso central en España (1976-1982). *An Esp Pediatr* 1984; 21(9): 810-821.
- ²³⁹Korsvik HE, Keller MS. Sonography of occult dysraphism in neonates and infants with MR imaging correlation. *Radiographics* 1992; 12(2): 297-306.

- ²⁴⁰Medina LS, Al-Orfali M, Zurakowski D, Poussaint TY, DiCancio J, Barnes PD. Occult lumbosacral dysraphism in children and young adults: diagnostic performance of fast screening and conventional MR imaging. *Radiology* 1999; 211: 767-771.
- ²⁴¹Medina LS, Crone K, Kuntz KM. Newborns with suspected occult spinal dysraphism: a cost effectiveness analysis of diagnostic strategies. *Pediatrics* 2001; 108: E101.
- ²⁴²Yilmaz S, Apaydin I, Yenidunya O, Adanali G, Gultan S. Conservative management of Aplasia Cutis Congenita. *Dermatol Surg* 1997; 23: 402-403.
- ²⁴³Theile RJ, Lanigan MW, Mc Dermant GR. *Br J Plast Surg* 1995; 48(7): 507-510.
- ²⁴⁴Mast BA, Diegelmann RF, Kurmmel TM, Cohen IK. Scarless wound healing in the mammalian fetus. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 174: 441-451.
- ²⁴⁵Kosnik EJ, Sayers MP. Congenital scalp defects: Aplasia Cutis Congenita. *J Neurosurg* 1975; 42: 32-6.
- ²⁴⁶Gibstein LA, Abramson DL, Bartlett RA, Orgill DP, Upton J, Mulliken JB. Tissue expansion in children: a retrospective study of complications. *Ann Plast Surg* 1997;38(4): 358-364-
- ²⁴⁷Canter HI, Vargel I, Nasir S, Kayikcioglu A. Use of water-vapour permeable polyurethane film (omiderm) in the non-surgical treatment of aplasia cutis congenita. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2004; 38(4): 232-235.
- ²⁴⁸Mc Cray MK, Roenigk HH. Scalp reduction for correction of aplasia cutis congenita. *J Dermatol Surg Oncol* 1981; 7(8): 655-658.
- ²⁴⁹Verhelle NA, Heymans O, Deleuze JP, Fabre G, Vranckx JJ, Van den hof B. Abdominal aplasia cutis congenita: case report and review of the literature. *J Pediatr Surg* 2004; 39(2): 237-239.
- ²⁵⁰Klekamp J, Raimondi AJ, Samii M. Occult dysraphism in adulthood: clinical course and management. *Child's Nerv Syst* 1994; 10: 312-320.
- ²⁵¹Caruso R, Cervoni L, Fiorenza F, Vitale AM, Salvati M. Occult dysraphism in adulthood. A series of 24 cases. *J Neurosurg Sci* 1993, 40(3-4): 221-225.
- ²⁵²Park YK, Tator CH. Prevention of arachnoiditis and postoperative tethering of the spinal cord with Gore-Tex surgical membrane: an experimental study with rats. *Neurosurgery* 1998; 42(4): 813-824.

- ²⁵³Colak A, Pollack IF, Albright A. Recurrent tethering: a common long-term problem after lipomyelomeningocele repair. *Pediatr Neurosurg* 1998; 29(4): 184-190.
- ²⁵⁴Emmez H, Güven Ç, Gökhan K, Kardes Ö, Dogulu F, Baykaner K. Terminal Syringomyelia: Is it as innocent as it seems? *Neurol Med Chir* 2004; 44: 558-561.
- ²⁵⁵Caldarelli M, Di Rocco C, La Marca F. Treatment of hydromyelia in spina bifida. *Surg Neurol* 1998; 50(5): 411-420.
- ²⁵⁶Ribuffo D, Costantini M, Gullo P, Houseman ND, Taylor GI. Aplasia cutis congenita of the scalp, the skull and the dura. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 2003; 37: 176-180.
- ²⁵⁷Casanova D, Amar E, Bardot J, Magalon G. Aplasia cutis congenita. Report on 5 family cases involving the scalp. *Eur J Pediatr Surg* 2001; 11: 280-284.
- ²⁵⁸Donati V, Arena S, Capilli G, Carrera G, Ciralli F, Liberatore A. Reparation of a severe case of aplasia cutis congenita with engineered skin. *Biol Neonate* 2001; 80: 273-276.
- ²⁵⁹Rhee ST, Colville C, Buchman SR, Muraszko K. Complete osseous regeneration of a large skull defect in a patient with cutis aplasia: a conservative approach. *J Craniofac Surg* 2002; 13(4): 497-500.
- ²⁶⁰Komuro Y, Yanai A, Seno H, Ichida M, Inoue M, Miyajima M, Arai H, Sato K. Surgical treatment of aplasia cutis congenita of the scalp associated with bilateral coronal synostosis. *J Craniofac Surg* 2002; 13(4): 513-519.
- ²⁶¹Beekmans SJA, Wiebe MJ. Surgical treatment of aplasia cutis in the Adams-Oliver Syndrome. *J Craniofac Surg* 2001; 12(6): 569-572.
- ²⁶²Koshy CE, Waterhouse N, Peterson D. Large scalp and skull defects in aplasia cutis congenita. *Br J Plast Surg* 2001; 54: 276-277.
- ²⁶³Cornette L, Verpoorten C, Lagae L, Van Calenbergh F, Plets C, Vereecken R, Casaer P. Tethered cord syndrome in occult spinal dysraphism. Timing and outcome of surgical release. *Neurology* 1998;50: 1761-1765.
- ²⁶⁴Hoffmann HJ, Taecholam C, Hendrick EB, Humphreys RP. Management of lipomeningoceles: experience at the hospital for sick children. *J Neurosurg* 1985; 62(1): 1-8.

²⁶⁵Smoller BR, Chang PP, Kamel OW. No role for human herpes virus 8 in the etiology of infantile capillary hemangioma. *Mod Pathol* 1997; 10(7): 675-678.

²⁶⁶Igawa HH, Ohura T, Sugihara T, Ishikawa T, Kumakiri M. Cleft lip mongolian spot associated with cleft lip. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30(4): 566-569.

²⁶⁷Baselga E, Torrelo A, Drolet BA, Zambrano A, Alomar A, Esterly NB. Familial nonmembranous aplasia cutis of the scalp. *Pediatr Dermatol* 2005; 22(3): 213-217.

