



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
PETRÓLEOS MEXICANOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

SÍNDROMES NEURO CUTÁNEOS EN EL HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD EN UN PERIODO DE 21 AÑOS (2000- 2021): CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS Y ANÁLISIS DE LAS ALTERACIONES GENÉTICAS IDENTIFICADAS.

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MÉDICO ESPECIALISTA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA

PRESENTA:

JOANA PAOLA LÓPEZ BAUTISTA

TUTOR:

DRA. ROSA MARÍA VICUÑA GONZÁLEZ

ASESORES:

**DR. DAVID EDUARDO CERVANTES BARRAGÁN
DR. CELSO TOMÁS CORCUERA DELGADO**

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., 2023





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



GOBIERNO DE
MÉXICO



		Oficio	Fecha 08 mayo 2023
Remitente	Comité de Ética en Investigación	Número	CSAE-805-78550-CONBIOETICA-09-CEI-007
Destinatario	Dr. Humberto Cota Gómez Jefe de Enseñanza e Investigación PRESENTE	Número de expediente	EXPEDIENTE: /23
Asunto:	Dictamen	Antecedentes:	
		Número(s):	
		Número único de expediente:	
		Fecha(s):	
		Anexo	<input type="checkbox"/>

Esperando se encuentre bien, informo la resolución en cuanto al protocolo titulado: **Síndromes neurocutáneos en el HCSAE en un periodo de 21 años (2000-2021): características clínico-patológicas y análisis de las alteraciones genéticas identificadas.**

Autor: Dra. Joana Paola López Bautista Protocolo: 106/22

Dictamen: **Aprobado**

Sin más por el momento,

Atentamente

Dra. Maria Fernanda Fernandez Bautista PRESIDENTE
Comité de Ética en Investigación
Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX



Elaboró: MFFB



For a moment I thought in all those moments I have been through, they took me to the border of the precipice, to places in my mind I never explored, for the first time I felt lost and betrayed.

I cried, shout, learned, fought and finally reborn.

Thanks to all the people who have been really there for me, for your support, appreciation, kindness and friendship.

To my daughters Adriana Isabelle and Mariana Gabrielle for your patience.

ÍNDICE

1. Introducción	8
2. Marco teórico	9
2.1 Origen	9
3. Marco de referencia	10
3.1 Neurofibromatosis tipo 1	10
3.1.1 Definición	10
3.1.2 Etiología	10
3.1.3 Diagnóstico	11
3.1.4 Características clínicas e histopatológicas	12
3.2 Neurofibromatosis tipo 2	15
3.2.1 Definición	15
3.2.2 Etiología	16
3.2.3 Diagnóstico	16
3.2.4 Características clínicas e histopatológicas	17
3.3 Complejo Esclerosis Tuberosa.....	18
3.3.1 Definición	18
3.3.2 Etiología	19
3.3.3 Diagnóstico	19
3.3.4 Características clínicas e histopatológicas	20
3.4 Síndrome de Von Hippel-Lindau	23
3.4.1 Definición	23
3.4.4 Características clínicas e histopatológicas	25
4. Planteamiento del problema	28
5. Diseño de la investigación	29

5.1 Premisa de investigación	29
5.2 Objetivos de la investigación.....	29
5.2.1 Objetivo general.....	29
5.2.2 Objetivos específicos	29
5.3 Operacionalización de las variables.....	29
5.4 Marco metodológico.....	33
5.4.1 Enfoque	33
5.4.2 Tipo de estudio	33
5.4.3 Universo.....	33
5.5 Unidades de observación:.....	33
5.5.1 Tipo de muestreo	33
5.5.2 Tamaño de muestra.....	33
5.5.3 Área de estudio.....	34
5.5.4 Población a estudiar	34
5.6 Criterios de selección, exclusión y eliminación	34
5.7 Técnicas e instrumentos de recopilación de la información	34
5.9 Métodos y procedimientos de análisis de la información	35
5.10 Plan de análisis estadístico	35
6. Resultados.....	37
6.1 Neurofibromatosis tipo 1	37
6.2 Neurofibromatosis tipo 2	45
6.3 Esclerosis tuberosa.....	45
6.4 Síndrome de Von Hippel-Lindau	48
7. Discusión de resultados.....	51
8. Conclusiones	52

9. Limitantes del estudio	53
10. Referencias bibliográficas.....	54

1. Introducción

Los síndromes neurocutáneos también conocidos como facomatosis representan un grupo diverso de trastornos congénitos que involucran anomalías en el neuroectodermo y que se manifiestan principalmente en la piel, ojo y el sistema nervioso central. La mayoría son hereditarios, aunque se han presentado casos de forma esporádica.

Su importancia radica en las diversas manifestaciones clínicas algunas de ellas silentes, sin embargo, el riesgo de neoplasias malignas es mayor comparado al resto de la población general además del deterioro de la calidad de vida de los afectados por otras condiciones asociadas (epilepsia, retraso en el desarrollo). No es habitual que el patólogo codifique la primera pista, por lo que es de vital importancia saber cuándo plantear la posibilidad de un síndrome genético al equipo clínico del paciente para un estudio adicional cuando se presente la oportunidad. Derivado de lo anterior se estudiarán los siguientes: neurofibromatosis tipo 1 y 2, complejo esclerosis tuberosa, síndrome de Von-Hippel-Lindau.

Actualmente en el HCSAE no se cuenta con un estudio previo que analice las características clínico-patológicas y alteraciones genéticas más frecuentes de los síndromes neurocutáneos ya mencionados.

2. Marco teórico

2.1 Origen

El término “*neurocutáneo*” proviene del griego *νεύρο* y la palabra latina *cutáneo*, término introducido por Yakolev y Guthrie en 1931 para describir un grupo de trastornos que perjudican estructuras provenientes del ectodermo (Panteliadis CP. et. al. 2022) y en su actual concepto según Ruggieri se considera un grupo heterogéneo de condiciones que afecta principalmente la piel, ojo, sistema nervioso central y periférico.

También han sido llamados “*facomatosis*” por el oftalmólogo holandés Jan Van Der Hoeve (1878-1952) del griego *phakos*, *phakoma* o *phakomata* cuyo significado es lentiforme o lente, para referirse a las lesiones retinianas en neurofibromatosis y esclerosis tuberosa. Actualmente este término está en desuso (Ruggieri M. et. al. 2020).

Posteriormente el neuropatólogo Ludo van Bogaert (1897-1989) sugirió cambiar el nombre nuevamente como “displasias neuro-ectodérmicas” en 1935. Otros términos introducidos en un intento por seguir agrupando estas entidades han sido “*genodermatosis*” pero siendo estrictos, la palabra abarca un amplio número de alteraciones de la piel que incluyen la pigmentación, la cornificación, metabolismo, fotosensibilidad, etc.

Neurocristopatía es un concepto acuñado por el patólogo pediatra canadiense Robert P. Bolande en 1974 refiriéndose a un conjunto de enfermedades que tienen en común un defecto en el desarrollo de la cresta neural (migración, diferenciación), las clasificó en dos apartados: a) disgenesias (nevo melanótico albinismo, piebalbismo, síndrome de Treacher-Collins, síndrome de Di-George, enfermedad de Hirschsprung) y b) neoplasias (neuroblastoma, feocromocitoma, carcinoma de células de Merckel, meningiomas, síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple), que puede usarse como alternativa en los síndromes neurocutáneos cuya etiología sean células derivadas de

la cresta neural, como el caso de la neurofibromatosis tipo 1 o síndromes de nevos epidérmicos (Ruggieri M. et. al. 2020).

Para fines de este trabajo de investigación usaremos “síndromes neurocutáneos” pues engloba mejor las características clínicas, genéticas e histopatológicas.

3. Marco de referencia

3.1 Neurofibromatosis tipo 1

3.1.1 Definición

Panteliadis CP et. al. señala que es el más común de los síndromes y el mejor conocido, herencia autosómico dominante por mutaciones del gen *NF1*, localizado en el cromosoma 17q11.2, cuya incidencia es de 1:2500-1:3000, prevalencia mínima de 1:4000-5000, afecta a hombres y mujeres por igual, sin embargo 50% se presentan como casos esporádicos. Es importante destacar dos aspectos dentro de su genética: el primero son las microdeleciones (1.4 Mb) que se observan en el 5% de los casos, el fenotipo asociado de forma característica consiste en: dismorfias (90%), manos y pies largos (46%), escoliosis (43%), hiperflexibilidad articular (72%), retraso en el desarrollo cognitivo o trastornos en el aprendizaje (93%), IQ<70; (38%), talla alta (46%), comparados con la población general de pacientes con neurofibromatosis tipo 1, tienen mayor riesgo de desarrollar neurofibromas plexiformes y tumores malignos de la vaina nerviosa periférica. El segundo es la neurofibromatosis tipo 1 segmentaria con una prevalencia de 1:36,000-1:40,000, cuyos signos se encuentran localizados a una sola área o parte del cuerpo.

3.1.2 Etiología

El gen *NF1* codifica la proteína neurofibromina que actúa como una proteína activadora de la trifosfatasa de guanina (GTP-asa) para el crecimiento celular y las vías de señalización participando como supresor de tumores en la vía RAS-MAPK. (Rosser T. 2018).

3.1.3 Diagnóstico

Los primeros criterios utilizados fueron los del National Institutes of Health en 1987, posteriormente Eric Legius y colaboradores hicieron una revisión en 2021 utilizando el método Delphi modificado junto con un panel de 76 expertos en donde al menos 58 de ellos estuvieron de acuerdo en agregar algunos cambios: criterios para el diagnóstico genético y recomendaciones para su análisis en niños que solo tienen las manifestaciones pigmentarias, en aquellas familias con dos hermanos afectados y padres no afectados, pacientes con neurofibromas bilaterales múltiples de los nervios espinales sin otros criterios de NF1 por lo que los criterios usados actualmente son los siguientes (Legius E. et. al. 2021):

Tabla1. Criterios diagnósticos revisados para neurofibromatosis tipo 1 (NF1).

A: Los criterios diagnósticos se cumplen en un individuo que no tenga un padre diagnosticado con NF1 si tiene uno o más de los siguientes:

- 6 o más manchas café con leche, mayores de 5 mm en pacientes prepuberales y mayores de 15 mm en postpuberales.
- Pecas axilares o inguinales.
- 2 o más neurofibromas de cualquier tipo o 1 neurofibroma plexiforme.
- Glioma del nervio óptico.
- 2 o más nódulos de Lisch identificado con lámpara de hendidura o 2 o más anomalías de la coroides (CAs), definidas como nódulos brillantes en la tomografía de coherencia óptica o en espectroscopía de infrarrojo cercano.
- Lesiones óseas como displasia del ala esfenoidal, arqueamiento anterolateral de la tibia, pseudoartrosis de huesos largos.
- Variante patógena heterocigota de NF1 con una fracción de alelo variante del 50 % en tejido aparentemente normal, como los glóbulos blancos.

B: Un hijo de un padre que cumple con los criterios de diagnóstico especificados en A merece un diagnóstico de NF1 si uno o más de los criterios en A están presentes

Si solo hay máculas café con leche y pecas, lo más probable es que el diagnóstico sea NF1, pero excepcionalmente la persona puede tener otro diagnóstico como

Síndrome de Legius. Al menos uno de los dos hallazgos pigmentarios (máculas cafés con leche o pecas) debe ser bilateral.

La displasia del ala esfenoidal no es un criterio separado en caso de un neurofibroma plexiforme orbitario ipsilateral.

Adaptado de Legius E. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 (NF1). 2021 [citado 29 mayo 2023]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41436-021-01170-5>.

3.1.4 Características clínicas e histopatológicas

Con base en Panteliadis CP. et. al. 2022, las manchas cafés con leche son la primera manifestación en la mayoría de los pacientes, aparecen en los primeros 2 años de vida, suelen incrementar el número y el diámetro durante la infancia. En segundo lugar, se encuentran las pecas axilares e inguinales, pueden detectarse hasta la cuarta década de la vida además de encontrarse en otras regiones como en el cuello, cara o mamas. En cuanto a los nódulos de Lisch o hamartomas del iris, estos se detectan en los pacientes entre los 5-10 años, no deterioran la visión.

Los neurofibromas son tumores benignos de la vaina nerviosa periférica que aparecen en preadolescentes y adolescentes, afectan casi todos los individuos en la adultez, se clasifican en cutáneos o subcutáneos, carecen de potencial maligno, no obstante, estéticamente afectan la calidad de vida de los pacientes y causan prurito. (Rosser T. 2018). El neurofibroma plexiforme se encuentra aproximadamente en el 30% de los individuos con NF1, se originan de los fascículos o plexos nerviosos de cualquier sitio, causando síntomas de compresión, déficit neurológico, dolor. Requieren vigilancia estrecha por el riesgo de transformación hacia tumores malignos de la vaina nerviosa periférica (TMVNP), que se observan entre los 20-35 años, clínicamente hay incremento del dolor, tamaño, sintomatología asociada (Panteliadis CP. et al. 2022).

Macroscópicamente OMS 2021 los describe como pequeños, sésiles o pedunculados, tipo placa (neurofibroma difuso), “bolsa de gusanos” (neurofibromas plexiformes), los TMVNP son carnosos con áreas de necrosis y hemorragia.

Los cambios histológicos de acuerdo con la clasificación OMS 2021 que deben preocupar al patólogo del riesgo de transformación maligna son los siguientes: atipia citológica, hiper celularidad, pérdida de la arquitectura de neurofibroma, > 0.2 mitosis/mm² y < 1.5 mitosis/mm² (> 1 mitosis por 50 CAP y < 3 mitosis por 10 CAP de 0.51 mm de diámetro y 0.2 mm² de área), que se engloban bajo el término de “neoplasia fibromatosa atípica de potencial biológico incierto” o ANNUBP, mientras que los TMVNP muestran características de neoplasias fusocelulares de alto grado con mitosis, necrosis y diferenciación heteróloga (cartílago, hueso, rabiomioblástica, glandular).

Respecto al número de mitosis se clasifican en bajo grado si 3-9 / 10 CAP, sin necrosis y de alto grado si se cuentan al menos 10 / CAP, con necrosis. En la inmunohistoquímica son negativos a S100, SOX10, así como pérdida de la expresión nuclear de H3K27me3 (OMS, 2021).

Los TMVNP son de alto riesgo de recurrencia local (43%) así como metástasis a distancia (40%), los sitios más frecuentes son pulmón, tejidos blandos, hueso, hígado, cavidad abdominal, suprarrenal, diafragma, mediastino, cerebro y retroperitoneo (Panteliadis CP. et al. 2022).

Panteliadis CP. et al. agrega que los gliomas del nervio óptico consisten en astrocitomas pilocíticos (grado 1 de la OMS) que ocurren en 7-15% de los pacientes, aunque solo 5% son sintomáticos. Otros hallazgos clínicos relevantes en los pacientes con neurofibromatosis tipo 1 destacan: macrocefalia, pseudoartrosis de la tibia, escoliosis (10-26% de los casos), estenosis de la arteria pulmonar, estenosis de la arteria renal, coartación de la aorta, trastornos del aprendizaje (memoria, espacial, ejecutiva) y el comportamiento (TDAH). Un paciente con neurofibromatosis tipo 1 es 4 veces más susceptible al desarrollo de neoplasias malignas respecto a la población general entre las que destacan: tumores del estroma gastrointestinal (GIST), carcinoma de mama, feocromocitoma, glioblastoma.

Tabla 2. Diferencias entre los diferentes tumores de la vaina nerviosa en el contexto de NF1

	NEUROFIBROMA	NEUROFIBROMA PLEXIFORME	TMVNP
Definición	Involucran una raíz nerviosa	Involucran varias raíces nerviosas rodeadas por perineuro	Transformación maligna de un neurofibroma plexiforme
Localización	Cutáneo, subcutáneo	Craneofacial, extremidades	Extremidades, tronco, cabeza y cuello
Macroscopía	Nodular, difuso, masivo difuso,	Apariencia en “bolsa de gusanos”	Blanco, carnoso, áreas de hemorragia, necrosis
Microscopía	Células fusiformes con núcleos delgados, ondulados	Multinodular, células fusiformes que se disponen en haces tortuosos que expanden las raíces nerviosas. Cambios mixoides, fibroblastos y mastocitos. Pueden tener atipia nuclear, incremento de la celularidad	Células fusiformes onduladas, con citoplasma eosinófilo dispuestas en fascículos entrelazados, presencia de mitosis, necrosis
Inmuno-histoquímica	S100 positivo difuso, positivo en el estroma	positivo CD34 en el	S100 en células de schwann residuales, EMA positivo en células perineurales
			Negativo a S100, SOX10

Síndrome de Noonan con lentiginosis múltiple

Llamado antes síndrome de LEOPARD, actualmente se considera dentro de la categoría RASopatía (ver en el apartado origen), aún no se sabe la incidencia de esta entidad; genéticamente es heterogénea y se han identificado mutaciones en 3 genes en 95% de los casos, la más frecuente se localiza en el cromosoma 12q24, corresponde una mutación sin sentido en el gen *PTPN11*, seguida de *RAF1* (cromosoma 3p25.2) y *BRAF* (cromosoma 7q34) (Rosser T. 2018).

Características clínicas

Rosser T. refiere que actualmente no existen criterios diagnósticos específicos para este síndrome, sin embargo, la presencia de defectos de la conducción cardiaca, hipertelorismo, implantación baja de las orejas, puente nasal plano, ptosis, estenosis pulmonar, retraso en el crecimiento, lentiginosis, convulsiones, trastorno del espectro autista, pectus excavatum, escoliosis, sindactilia deben sugerir la sospecha clínica.

3.2 Neurofibromatosis tipo 2

3.2.1 Definición

Rosser T. señala que es un desorden multisistémico, autosómica dominante que predispone al desarrollo de tumores de la vaina nerviosa periférica en el sistema nervioso periférico, anormalidades oftalmológicas. El gen *NF2* se localiza en 22q12. Se estima una incidencia de 1:25,000 debido al incremento de las opciones diagnósticas. La mitad de los pacientes no presentan una historia familiar de NF2 por lo que en los casos esporádicos solo en el 70% de las mutaciones se pueden detectar en análisis de DNA lo que parece indicar que el mosaicismo es un fenómeno típico en esta entidad pues los pacientes manifiestan tumores unilaterales y no hay clínica oftalmológica.

3.2.2 Etiología

El gen *NF2* codifica para la proteína merlina o schwannomina, la cual funciona como supresor de tumores, además de las interacciones entre las membranas celulares y las proteínas del citoesqueleto, la vía de señalización RAS-MAPK (Rosser. T.,2018).

3.2.3 Diagnóstico

Los criterios diagnósticos para NF2 han cambiado con los años, primero se utilizaron los criterios de Manchester, posteriormente Baser y colaboradores en 2011 hicieron una actualización con la finalidad de un diagnóstico oportuno. En 2022 S.R. Plotkin et. al. propusieron una revisión utilizando el método Delphi y un panel de expertos (56 de 76 participaron) donde se modificaron los siguientes criterios: cambiar “glioma” por “ependimoma espinal”, recomendar análisis molecular en individuos con schwannomas múltiples no intradérmicos, especificar el tipo de catarata y remover la palabra “neurofibroma” de los criterios diagnósticos. Además de clarificar parientes de primer grado, limitar la edad para diagnosticar NF2 con un solo schwannoma vestibular, crear criterios formales para los pacientes con mosaicismo, agregar “hamartoma retiniano” como criterio no tumoral.

Tabla 3. Criterios diagnósticos neurofibromatosis tipo 2 (NF).

Se puede hacer un diagnóstico de schwannomatosis relacionada con NF2 (anteriormente denominada neurofibromatosis 2, NF2) cuando un individuo tiene uno de los siguientes:

1. Schwannoma bilateral vestibular (VS).
2. Una variante patogénica idéntica de NF2 en al menos 2 tumores anatómicamente distintos relacionados con NF2 (schwannoma, meningioma, y/o ependimoma). (Nota: si la fracción alélica variante (VAF) en tejidos no afectados, como la sangre, es claramente <50%, el diagnóstico es schwannomatosis relacionada con mosaico NF2).
3. 2 criterios mayores o 1 criterio mayor más dos criterios menores como se describe en lo siguiente:

Criterios mayores:

-
- Schwannoma vestibular unilateral.
 - Familiar en primer grado diferente a un hermano con NF2.
 - 2 o más meningiomas (si es único, califica como criterio menor).
 - Variante patogénica de *NF2* en tejido no afectado como sangre (si la VAF es < 50% el diagnóstico es mosaicismo).
-

Criterios menores:

Cuentan > 1 de cualquier tipo

- Ependimoma, meningioma (múltiples meningiomas cuentan como criterio mayor), schwannoma no vestibular.

Solo cuentan una vez

- Catarata cortical, juvenil subcapsular, hamartoma retiniano, membrana epiretiniana en < 40 años.

Se agregan también las variantes patogénicas *SMARCB1* y *LZTR1*

Adaptado de Plotkin SR. [Internet]. 2022 [citado 29 mayo 2023]. Disponible en: doi: <https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.05.007>

3.2.4 Características clínicas e histopatológicas

El curso clínico es variable dependiendo de la carga tumoral, el inicio de los síntomas, por lo general la aparición de schwannomas superficiales son el indicador temprano del diagnóstico por lo que la inspección cuidadosa es necesaria. Las anomalías oftalmológicas son otra pista importante para el diagnóstico siendo las cataratas (posterior, subcapsular o cortical) la presentación más común en un 90% de los casos, las membranas epiretinianas tienen una frecuencia de 25% de los casos (Panteliadis CP. et al., 2022).

Los síntomas más comunes asociados a schwannomas vestibulares incluyen pérdida de audición, tinnitus, vértigo, aunque no están relacionados al tamaño tumoral, el sitio más frecuente es el ángulo pontocerebeloso con una velocidad de crecimiento de 5 mm³/ año (Panteliadis CP. et al., 2022). En su histopatología con base en la clasificación WHO 2021 son neoplasias encapsuladas, linfocitos subcapsulares, compuestas por células de Schwann bien diferenciadas, la mayoría son tumores bifásicos con áreas compactas (Antoni A) mostrando empalizadas nucleares (cuerpos

de Verocay) alternando con zonas hipocelulares con macrófagos espumosos y vasos hialinizados de pared gruesa (Antoni B).

Como variantes histológicas tenemos: senescente (atípica citológica, hialinización extensa, cambios isquémicos), celular (predominio de zonas Antoni A y ausencia de cuerpos de Verocay, con tendencia a aparecer en mediastino, retroperitoneo, paravertebral y pelvis), plexiforme (piel o subcutáneo), epitelioide (estroma mixoide o hialinizado, citoplasma anfófilo, relacionados con la pérdida de expresión de *SMARCB1* en el 40%) y microquístico / reticular (más raro, observado en aparato gastrointestinal, ausencia de vasos hialinizados, macrófagos espumosos, cuerpos de Verocay). La inmunohistoquímica marca positividad nuclear y citoplásmica para S100, GFAP de forma variable, en los de localización mediastinal y retroperitoneal expresan citoqueratina AE1/AE3 por reactividad cruzada con GFAP, en el caso de la variante celular un Ki67 < 20% ayudará a distinguirlo de un TMVNP (OMS, 2021).

Los meningiomas aparecen en 50% de los pacientes siendo en su mayoría intracraneales, localizados en la convexidad (66%), falx (54%), seno sagital (23%); los tumores espinales se desarrollan en el 90% de los casos sin localización específica, generalmente asintomáticos. (Panteliadis CP. et al., 2022).

3.3 Complejo Esclerosis Tuberosa

3.3.1 Definición

Descrita por Bournerville en 1880 donde en estudios post mortem identificó pacientes con antecedentes de convulsiones, retraso en el desarrollo intelectual además de tumores amarillentos en los riñones, áreas escleróticas en el cerebro, múltiples tumores blancos en los ventrículos laterales en las circunvoluciones cerebrales, en 1908 Heinrich Vogt acuñó la tríada clásica de epilepsia, discapacidad intelectual y angiofibromas. El término se compone de la palabra latina *tuber* (crecimiento en forma de raíz) y la palabra griega *skleros* (duro); en referencia a las lesiones gruesas, firmes, llamadas túberes (Gómez Cerdas MT. et. al. 2019).

Rosser T. la define como desorden multisistémico autosómico dominante con alta penetrancia y expresividad variable que afecta principalmente el cerebro, corazón, ojo, riñones y pulmón por mutaciones en dos genes: *TCS1* que se localiza en 9q34 mientras que el gen *TCS2* en 16p13.3. La entidad no muestra predilección racial, geográfica o de género, ha demostrado una prevalencia de 1:6000 aproximadamente; donde 20-30% de los casos son familiares y el 70-80% son por mutaciones de novo en las líneas germinales (Panteliadis CP. et. al. 2022).

3.3.2 Etiología

TCS1 y *TCS2* codifican las proteínas hamartina y tuberina respectivamente, ambas cooperan como parte del complejo para la regulación a la baja en la proliferación y diferenciación celular a través de la vía mTOR. Los estudios para correlación genotipo-fenotipo han concluido que los casos con mutaciones en *TCS1* tienden a ocurrir en individuos con herencia familiar junto con cuadro clínico moderado; mientras que las mutaciones en *TCS2* ocurren de forma esporádica y muestran características clínicas más severas (Rosser T. et al. 2018).

3.3.3 Diagnóstico

Como lo hace notar Stuart C. et. al; las primeras guías para el diagnóstico de esclerosis tuberosa fueron publicadas en 1998, 1999 y 2013, sin embargo, se han llevado estudios clínicos y aprobación de nuevos fármacos para el tratamiento, si bien en la última conferencia organizada en 2018 hubo pocos cambios en los criterios diagnósticos, actualmente se enlistan de la siguiente forma:

Tabla 4. Criterios diagnósticos para Complejo Esclerosis Tuberosa (TSC)

Criterios mayores

- Máculas hipomelanóticas (> 3; al menos 5 mm de diámetro)
 - Angiofibroma (> 3) o placa fibrosa cefálica
 - Fibromas ungueales (> 2)
-

-
- Parche de Shagreen
 - Hamartomas retinianos múltiples
 - Tubers corticales y/o líneas de migración radiales
 - Nódulos subependimarios (> 2)
 - Astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA)
 - Rabdomioma cardíaco
 - Linfangioleiomiomatosis
 - Angiomiolipomas (> 2)

La combinación de LAM y angiomiolipomas en ausencia de otras características no debe tomarse en cuenta para diagnóstico definitivo.

Criterios menores

- Lesiones en “confeti”
- Hipoplasia del esmalte dentario (pits) (> 3)
- Fibromas intraorales (> 2)
- Parche acrómico retiniano
- Quistes renales múltiples
- Hamartomas no renales
- Lesiones escleróticas óseas

Definitivo: si se cumplen dos criterios mayores o 1 mayor con 2 criterios menores.

Posible: 1 criterio mayor o > 2 criterios menores.

Diagnóstico genético: Identificación de variante patogénica de TCS1 o TCS2 es diagnóstico para TSC.

Adaptado de Northrup H. Diagnostic Criteria for TSC [Internet]. 2021 [citado 30 mayo 2022]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2021.07.011>

3.3.4 Características clínicas e histopatológicas

Los signos clínicos frecuentemente se presentan en la infancia temprana, habitualmente no siendo reconocidos como parte del síndrome; por ejemplo, los angiofibromas faciales se presentan en el 75% de los pacientes, se localizan en el triángulo formado por la nariz, las mejillas y el mentón, son color rojo, pequeños, planos o sobreelevados, aparecen entre el primer al cuarto año de vida. El parche de Shagreen suele hallarse en la espalda baja o en los flancos como una placa blanca

que mide varios centímetros; los fibromas ungueales se encuentran debajo o alrededor de las uñas de manos y pies en 15-50% de los pacientes mientras que los fibromas orales solo en el 10%; en el caso de la displasia del esmalte dentario ésta se presenta como pequeños agujeros o pozos distribuidos de forma aleatoria en el 70-100% de los pacientes adultos (Panteliadis CP. et. al. 2022).

Dentro de las manifestaciones neurológicas, se incluyen la epilepsia cuya edad de presentación es dentro de los primeros 3 años de vida y al menos 2/3 en el primer año, posiblemente relacionados con localización de los túberes corticales, sin olvidar también las psiquiátricas como retraso en el desarrollo intelectual (memoria o función ejecutiva), trastornos del comportamiento, TDAH, trastornos del espectro autista, en adultos trastorno de ansiedad generalizada o depresión como lo señala Panteliadis CP (2022).

Los tubers corticales se caracterizan por la proliferación de células gliales y neuronales además de la pérdida de la estructura normal de la corteza cerebral que habitualmente se distribuye en 6 capas (plexiforme, granulosa externa, células piramidales, granulosa interna, ganglionar, células multiformes). Los cambios más significativos consisten en neuronas displásicas con orientación radial interrumpida, células gigantes que intercalan con astrocitos de formas aberrantes. Los nódulos subependimarios tienen a desarrollarse durante la vida fetal, miden 5 mm en promedio, se localizan cerca del foramen de Monro y realzan al contraste con gadolinio con riesgo de transformación a astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA) en el 10% de los casos, referido por Panteliadis CP. (2022).

La clasificación de tumores del sistema nervioso central de la OMS 2021 sostiene que los SEGAS (grado 1) se originan del tejido subependimario de los ventrículos laterales adyacentes al foramen de Monro con localizaciones más raras como el tercer ventrículo o la retina; en su apariencia macroscópica son bien delimitados, multinodulares, sólidos, muestran zonas de calcificación o cambios quísticos, focos de hemorragia.

En su histopatología, son circunscritos moderadamente celulares; compuestos por una amplia variedad de fenotipos gliales: desde células poligonales con abundante citoplasma eosinófilo en aspecto de vidrio esmerilado a pequeñas células fusiformes o parecidas a gemistocitos dispuestas en fascículos, sábanas, nidos con septos fibrilares. Pueden observarse células gigantes de tipo piramidal con núcleo vesicular, excéntrico; otras características son acúmulos de células y patrón perivascular de tipo roseta. El estroma es vascularizado, hialinizado, con presencia de mastocitos linfocitos. Es importante destacar que la presencia de proliferación vascular, mitosis o necrosis no indica progresión anaplásica. La inmunohistoquímica señala que el Ki67 por lo general es bajo (media de 3%), positividad variable a GFAP, S100 positivo uniforme e intenso, sinaptofisina variable (WHO, 2021).

El angiomiolipoma se presenta en el 75-80% de los pacientes, son tumores mesenquimatosos compuestos por un patrón trifásico: tejido adiposo, células de músculo liso (fusiformes o epitelioides) y vasos de pared gruesa, macroscópicamente son solitarios, bien delimitados, pero no encapsulados, amarillos con cambios quísticos de forma ocasional. Algunas variantes histológicas reportadas son angiomiolipoma con quistes epiteliales (AMLEC) y el parecido a oncocitoma, el cual contiene sábanas de células poligonales con citoplasma eosinófilo, este último merece especial atención ya que pueden coexistir angiomiolipomas y oncocitomas en el contexto de un complejo esclerosis tuberosa (OMS, 2021).

La clasificación de tumores renales de la OMS refiere que la inmunohistoquímica positiva para estas neoplasias son los marcadores melanocíticos como HMB45, melan-A, MITF, además de catepsina K, actina de músculo liso, calponina, CD68, S100, desmina. Para los AMLEC, las citoqueratinas, PAX2 y PAX8 será positiva en las zonas quísticas.

Panteliadis CP. (2022) agrega que los rabdomiomas cardiacos representan uno de los signos más tempranos y se observan en el 43% de los pacientes incluso desde los

estudios prenatales; suelen permanecer clínicamente silentes con tendencia a la remisión, por lo que solo requieren vigilancia. La linfangioleiomiomatosis consiste en la hiperplasia micronodular multifocal de los neumocitos, formación de múltiples quistes, ocurre en el 30-80% de las mujeres y 10-12% de los hombres con TSC, clínicamente presentan disnea, hemoptisis, neumotórax espontáneo, solo se requiere biopsias en los casos atípicos.

3.4 Síndrome de Von Hippel-Lindau

3.4.1 Definición

Panteliadis CP. (2022) documenta que el epónimo se debe a Eugene Von Hippel quien en 1895 presentó en la sociedad oftalmológica de Heidelberg el caso de un hombre de 25 años con hallazgos retinianos atípicos; posteriormente en 1911 documentó otro caso de hemangioblastomas congénitos en la retina, en la autopsia subsecuente reveló tumores y quistes en el sistema nervioso central, riñones, páncreas, bazo, epidídimo. El patólogo sueco Arvid Lindau relacionó las lesiones retinianas con los tumores cerebelosos y publicó la serie de casos entre 1926-1927 en 40 pacientes.

Es un trastorno autosómico dominante, multiorgánico, con predisposición al desarrollo de neoplasias benignas y malignas causadas por mutaciones germinales en el gen *VHL* localizado en el cromosoma 3p25; se han descrito dos isoformas, *pVHL19* y *pVHL30*. (Varshney N. et. al. 2017).

Con una prevalencia de aproximadamente de 1/36,000-40,000 y penetrancia de 95%, la mayoría de los casos son familiares, aunque en el 20% se deben a mutaciones esporádicas. Se ha identificado que las mutaciones con terminaciones prematuras de la proteína (sin sentido, inserciones o deleciones) son las más comunes en los casos no relacionados con feocromocitoma. VHL tipo 1 consiste en deleciones grandes que resultan en proteínas con poca o ninguna actividad por lo que se encuentran asociadas a hemangioblastomas de la retina, del sistema nervioso central y carcinoma renal de

células claras. Por otro lado, las mutaciones sin sentido son más frecuentes en VHL tipo 2 (Panteliadis CP. et. al. 2022).

3.4.2 Etiología

El gen VHL regula la producción del factor endotelial vascular (VEGF) a través de un elemento sensible a *VHL* en la región promotora de VEGF y la ubiquitinación del factor inducible por hipoxia (HIF-1). También existen interacciones entre *pVHL* y el regulador negativo de Mdm2, la proteína 5 de la muerte celular programada (PDCD5), la función del gen es controlar a la célula de poder “salir” del ciclo celular (Panteliadis CP. et. al. 2022).

3.4.3 Diagnóstico

Louise M Binderup y cols. (2022) publicaron en 2002 en European Journal of Medical Genetics la primer edición para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con síndrome de Von Hippel-Lindau con sus posteriores revisiones en 2005 y 2013.

Tabla 5. Criterios diagnósticos de VHL

Detección de mutación de *VHL* en la familia

- El paciente tiene la mutación y tiene o tuvo al menos una manifestación clínica de VHL

No hay detección de mutación de *VHL* en la familia

- Sin familiares de primer grado con VHL
- El paciente tiene o tuvo al menos 2 manifestaciones clínicas y una de ellas fue hemangioblastoma
- El paciente tuvo al menos 1 familiar de primer grado con VHL y 1 manifestación clínica.

Manifestaciones clínicas

- Hemangioblastoma de la retina o del sistema nervioso central
 - Carcinoma renal de células claras
 - Feocromocitoma
-

-
- Tumor neuroendocrino pancreático (PNET)
 - Tumor del saco endolinfático (ELST)

Adaptado de Binderup LM, et. al. Von Hippel Lindau diagnostic criteria [Internet]. 2023 [citado 1 junio 2022]. Disponible en: doi: <https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.05.007>

3.4.4 Características clínicas e histopatológicas

Varshney et. al. (2017) clasifica el síndrome de Von Hippel-Lindau con base al riesgo de feocromocitoma:

Tabla 6. Clasificación de VHL

Tipo 1 (riesgo disminuido de feocromocitoma)

- Hemangioblastomas retinianos y del SNC, carcinoma renal de células claras, quistes pancreáticos, tumores neuroendocrinos.
- Mutaciones sin sentido o por truncamiento

Tipo 2 (riesgo incrementado de feocromocitoma)

- 2A (bajo riesgo): feocromocitoma, hemangioblastoma retiniano y del SNC, asociado a mutaciones sin sentido
- 2B (alto riesgo): feocromocitoma, carcinoma renal de células claras, hemangioblastomas, quistes pancreáticos, tumores neuroendocrinos
- 2C: solo feocromocitoma.

Adaptado de Varshney M. et. al. [Internet]. 2017 [citado 1 junio 2022]. Disponible en: DOI: <http://dx.doi.org/10.15586/jkcvhl.2017.88>

El hemangioblastoma (grado 1 de la OMS) es un tumor altamente vascularizado que típicamente realza al contraste en conjunto con un nódulo mural, dos tercios de los casos se localizan en el cerebelo, un cuarto en la médula espinal; clínicamente se manifiestan con ataxia, cefalea, vómito; aunque la literatura también describe que el 85% de los individuos desarrollan estas lesiones en la retina. Macroscópicamente son bien circunscritos, pseudoencapsulados, quísticos con nódulo mural; al corte son de color amarillo debido a su alto contenido en lípidos (OMS, 2021).

En la microscopía muestra dos componentes: el primero son células estromales que son grandes y vacuoladas, pero pueden mostrar variaciones y el segundo son células vasculares reactivas; en muchos tumores las células vasculares son más abundantes

que las estromales o viceversa, agregados epitelioides, focos de hematopoyesis extramedular. El tejido adyacente puede mostrar gliosis, fibras de rosenthal dependiendo la localización del tumor. La inmunohistoquímica marca positividad alfa inhibina, D2-40, brachyury, NSE, S100, en las células estromales. Se debe hacer diagnóstico diferencial con metástasis de carcinoma renal de células claras (OMS, 2021).

El feocromocitoma se ha documentado en el 40% de los pacientes con VHL de forma bilateral, clínicamente caracterizada por episodios paroxísticos de hipertensión, hiperhidrosis, cefalea, palpitaciones, bioquímicamente por la producción de catecolaminas. (WHO, 2017)

Macroscópicamente, de acuerdo con la clasificación de tumores endocrinos de la OMS 2017, son circunscritos, no encapsulados, se originan de la médula; al corte son rosa a café bronceado, pueden observarse cambios hemorrágicos, quísticos, fibrosis; suelen medir entre 3 a 5 cm. En la histopatología exhiben el patrón llamado de Zellballen o alveolar que consisten en nidos de células poligonales una red de capilares (células sustentaculares), aunque existen variantes como trabéculas o crecimiento difuso; el citoplasma es granular, anfófilo, pseudoinclusiones nucleares o glóbulos intracitoplasmáticos PAS positivos se observan de manera frecuente.

La inmunohistoquímica marca positividad para cromogranin A en las células neoplásicas mientras que S100 para las células sustentaculares, aunque la inmunomarcación no es necesaria para el diagnóstico (WHO, 2017).

En lo referente al carcinoma renal de células claras el 40% de los pacientes desarrollan este tumor de forma multicéntrica y bilateral, además de que >70% en presentan quistes renales; la edad media de presentación es de 37 años. Macroscópicamente no es diferente al tipo clásico (amarillo brillante), sin embargo, frecuentemente presentan zonas quísticas y micro focos en el tejido residual. En la microscopía suelen tener un grado nuclear bajo en la escala ISUP. El factor pronóstico independiente más importante para la supervivencia de estos pacientes es el tamaño del tumor, > 3cm (WHO, 2017).

Los tumores neuroendocrinos pancreáticos (PanNETs) se observan en el 11-17% de los pacientes con VHL como lo señala la clasificación de la OMS 2017, son no funcionantes con una edad media de presentación de 38 años. En la macroscopía son bien delimitados, amarillos debidos a su contenido en lípidos; histológicamente pueden tener arquitectura sólida, trabecular, glandular, atipia nuclear, hipervascularización, células claras o multivacuoladas, esto debido a la activación de HIF que activa un estado de pseudohipoxia que provoca acumulación de lípidos y glucógeno. En el 70% de los pacientes se observan microadenomas (0.5 mm a < 5 mm) y peliosis. La mayoría de los PanNETs son de lento crecimiento.

4. Planteamiento del problema

Los síndromes neurocutáneos o facomatosis son un grupo de trastornos congénitos caracterizados por la presencia de displasias y/o neoplasias de órganos derivados del ectodermo embrionario, las manifestaciones cutáneas son el componente mayor de estas entidades seguidas por las alteraciones del sistema nervioso central. Actualmente se han encontrado diversas mutaciones asociadas que han tomado relevancia para la actualización de los criterios diagnósticos.

Aunque el diagnóstico de certeza es clínico y en la actualidad en conjunto con pruebas moleculares, hay ocasiones en las que el patólogo es el primero en sospechar su presencia al analizar un caso histopatológico pues dentro de su formación profesional tiene bien establecido la relación entre determinadas neoplasias y síndromes genéticos. Es importante profundizar el estudio de las manifestaciones clínicas además de las alteraciones moleculares para una buena correlación histopatológica con la finalidad de proporcionar un mejor seguimiento a los pacientes desde un punto de vista multidisciplinario, por lo que se plantea la siguiente pregunta:

¿Existe concordancia entre los pacientes del HCSAE y los criterios diagnósticos, alteraciones histopatológicas y genéticas descritas en la literatura en un periodo de 21 años (2000-2021)?

5. Diseño de la investigación

5.1 Premisa de investigación

- Hipótesis Alterna: La frecuencia, características clínico-patológicas y alteraciones genéticas de los pacientes con síndromes neurocutáneos estudiados en el HCSAE es similar a lo descrito en la literatura en un periodo de 21 años (2000-2021).
- Hipótesis Nula: La frecuencia, características clínico-patológicas y alteraciones genéticas de los pacientes con síndromes neurocutáneos estudiados en el HCSAE no es similar a lo descrito en la literatura en un periodo de 21 años (2000-2021).

5.2 Objetivos de la investigación

5.2.1 Objetivo general

Determinar las características clínico-patológicas y principales alteraciones genéticas de los síndromes neurocutáneos en el HCSAE en un periodo de 21 años

5.2.2 Objetivos específicos

- Identificar las neoplasias más frecuentes asociadas a los síndromes de los casos que cuenten con estudio histopatológico.
- Analizar las principales alteraciones genéticas de los casos en donde se hayan determinado.
- Analizar las manifestaciones clínicas de los pacientes con síndromes neurocutáneos.
- Realizar el análisis estadístico de la población muestra para determinar las características clínico-patológicas.

5.3 Operacionalización de las variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
<i>Variables independientes</i>				

Edad	Tiempo de existencia desde el nacimiento.	Tiempo de vida transcurrido en años desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico. Se obtiene del expediente electrónico.	Numérica	Años
Sexo	Condición anatómica y fisiológica que define a los seres humanos como hombre o mujer.	Conjunto de características anatómicas y fisiológicas que determinan si el paciente es hombre o mujer. Se obtiene del expediente electrónico.	Cualitativa nominal	Hombre Mujer
Tipo de síndrome neurocutáneo.	Grupo heterogéneo de entidades que principalmente afectan la piel, el ojo, el sistema nervioso central y periférico.	Grupo heterogéneo de entidades que afectan diversos órganos de un paciente. Se obtiene del expediente electrónico.	Cualitativa Nominal	Sí/No
Neoplasia asociada.	Proliferación anormal de células de algún	Proliferación anormal de células de algún	Cualitativa Nominal	Sí/No

	<p>órgano específico que puede ser de carácter benigno o maligno.</p>	<p>órgano que puede ser de carácter benigno o maligno.</p> <p>Constituye una manifestación clínica específica de alguno de los síndromes neurocutáneos.</p> <p>Se obtiene del sistema de patología.</p>		
Estudio genético.	<p>Estudio mediante el cual se identifica exactamente el gen afectado.</p>	<p>Estudio mediante el cual se identifica la alteración genética que en algunos síndromes confirma el diagnóstico.</p> <p>Se obtiene del servicio de genética.</p>	<p>Cualitativa</p> <p>Nominal</p>	Sí/No
Estudio histopatológico	<p>Consiste en analizar al microscopio las alteraciones morfológicas presentes en los</p>	<p>Análisis a través del microscopio y de técnicas especiales las diferentes alteraciones</p>	<p>Cualitativa</p> <p>nominal</p>	Sí/No

	tejidos durante los diferentes estadios de una patología específica.	morfológicas presentes en los tejidos durante los diferentes estadios de una patología específica. Se obtienen del archivo de patología.		
<i>Variables dependientes</i>				
Manifestación clínica.	Relación entre los signos y síntomas que se presentan en una determinada enfermedad.	Relación entre los signos y síntomas que se presentan en un determinado paciente. Se obtiene de la historia clínica.	Cualitativa Nominal	Sí/No
Familiar afectado.	Parentesco que existe en los individuos.	Relación o conexión que existe entre las personas las cuales pueden resultar perjudicadas al ser portadoras de genes mutados. Se obtiene de la historia clínica.	Cualitativa Nominal	Sí/No

5.4 Marco metodológico

5.4.1 Enfoque

Para el desarrollo de este trabajo se empleó un enfoque mixto que combina elementos (cualitativos y cuantitativos) en la recolección, análisis y correlación de los datos permiten responder a la cuestión que dio origen a esta investigación.

5.4.2 Tipo de estudio

Se realizó un estudio descriptivo, transversal, observacional, retrospectivo y sin riesgo en el cual se revisó el expediente electrónico de pacientes diagnosticados con neurofibromatosis tipo 1, tipo 2, complejo esclerosis tuberosa, síndrome de Von Hippel Lindau que además cuenten con estudio histopatológico o análisis genético.

5.4.3 Universo

Todos los casos registrados en el expediente electrónico con diagnóstico de algún tipo de síndrome neurocutáneo (neurofibromatosis tipo I y II, complejo esclerosis tuberosa y síndrome de Von Hippel Lindau) que cuente con estudio de patología en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX durante el periodo enero 2000 a diciembre 2021.

5.5 Unidades de observación:

5.5.1 Tipo de muestreo

No probabilístico por conveniencia

5.5.2 Tamaño de muestra

Pacientes con neurofibromatosis tipo 1: 81

Pacientes con neurofibromatosis tipo 2: 4

Pacientes con complejo esclerosis tuberosa: 19

Pacientes con síndrome de Von-Hippel-Lindau: 5

5.5.3 Área de estudio

Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX

5.5.4 Población a estudiar

Se incluye todos los pacientes con diagnóstico de algún tipo de síndrome neurocutáneo (neurofibromatosis tipo I y II, complejo esclerosis tuberosa, síndrome de Von Hippel-Lindau) cuyos expedientes electrónicos contarán con estudios de patología o genética. Los casos seleccionados forman parte de los registros del Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX y abarcan el periodo enero 2000 a diciembre 2021.

5.6 Criterios de selección, exclusión y eliminación

Criterios de inclusión:

Pacientes con alguno de los síndromes neurocutáneos que cuenten con estudio histopatológico, de genética y notas en el expediente electrónico.

Criterios de exclusión:

Pacientes con alguno de los síndromes neurocutáneos que no cuenten con estudio histopatológico ni notas en expediente electrónico.

Criterios de eliminación:

No aplica.

5.7 Técnicas e instrumentos de recopilación de la información

Se filtrará del sistema de SSS-SIAH y Estudios Patológicos en el apartado de reportes, búsqueda por fechas con inicio del 01 de enero de 2000 y con fecha final de 31 de diciembre de 2021; dentro del sistema SIAH en el área de reportes, con criterio en consulta externa + productividad + por servicio y búsqueda final por diagnóstico de neurofibromatosis (no maligna), esclerosis tuberosa. Dentro del sistema de estudios patológicos en área de reportes histopatológicos con criterio en el tipo de reporte de estudios previos totales y búsqueda final por diagnóstico morfológico de neurofibroma, hemangioblastoma, astrocitoma de células gigantes subependimario, angiomiolipoma.

Posteriormente, se buscará cada uno de los casos en el expediente clínico electrónico y se seleccionarán aquellos que cumplan los criterios de inclusión y exclusión. Se recolectarán los datos clínicos e histopatológicos del expediente clínico electrónico y se capturarán las variables en estudio en una base de datos creada en Microsoft Excel.

5.9 Métodos y procedimientos de análisis de la información

Se utilizará estadística descriptiva con medidas de tendencia central (media, mediana, moda) y de dispersión (desviación estándar).

5.10 Plan de análisis estadístico

OBJETIVO (S)	VARIABLE	ANÁLISIS ESTADÍSTICO
Realizar el análisis estadístico de la población muestra para determinar las características clínico-patológicas.	Edad	Estadística descriptiva Tabla de frecuencias
Realizar el análisis estadístico de la población muestra para determinar las características clínico-patológicas.	Sexo	Estadística descriptiva Tabla de frecuencias
Analizar las manifestaciones clínicas de los pacientes con síndromes neurocutáneos. Realizar el análisis estadístico de la población muestra para determinar las características clínico-patológicas.	Tipo de síndrome	Estadística descriptiva Media, mediana y moda.
Identificar las neoplasias más frecuentes asociadas a los síndromes de los casos que	Neoplasias asociadas al síndrome	Estadística descriptiva Media, mediana y moda.

<p>cuenten con estudio histopatológico.</p> <p>Realizar el análisis estadístico de la población muestra para determinar las características clínico-patológicas.</p>		<p>Desviación estándar.</p>
<p>Analizar las principales alteraciones genéticas de los casos en donde se hayan determinado.</p>	<p>Estudio de genética</p>	<p>Estadística descriptiva Media, mediana y moda. Desviación estándar.</p>
<p>Analizar las principales alteraciones genéticas de los casos en donde se hayan determinado.</p> <p>Realizar el análisis estadístico de la población muestra para determinar las características clínico-patológicas.</p>	<p>Familiares afectados</p>	<p>Estadística descriptiva Media, mediana y moda.</p>
<p>Analizar las manifestaciones clínicas de los pacientes con síndromes neurocutáneos.</p> <p>Realizar el análisis estadístico de la población muestra para determinar las características clínico-patológicas.</p>	<p>Datos clínicos</p>	<p>Estadística descriptiva Media, mediana y moda. Desviación estándar.</p>

6. Resultados

6.1 Neurofibromatosis tipo 1

Se identificaron en el sistema 81 pacientes en total con diagnóstico de neurofibromatosis tipo 1, de los cuales se excluyeron 23 pacientes debido a que las notas en el expediente clínico proporcionadas por diferentes servicios no proporcionaron la información suficiente para la adecuada integración de los criterios diagnósticos y en 3 casos el expediente clínico fue inexistente. El total de casos estudiados fueron 48, de los cuales 24 fueron hombres (50%) y 24 mujeres (50%). (Tabla 7).

Tabla 7. Distribución por sexo

HOMBRES	MUJERES	TOTAL
24	24	48
50.00%	50.00%	100%

La distribución por edades al diagnóstico se realizó en grupos: 0 a 5 años, 6 a 10 años, 11-15 años, 16-20 años, 21-30 años, mayores de 30 años, por lo que en la tabla 8 se evidencia que la mayor cantidad de casos predomina en el primer grupo (0 a 5 años), seguido de los grupos de 6 a 10 años y 11 a 15 años respectivamente, como se observa en tabla 8.

Tabla 8. Distribución por edad

0-5 AÑOS	6-10 AÑOS	11-15 AÑOS	16-20 AÑOS	21-30 AÑOS	MAYORES DE 30 AÑOS	TOTAL
16	11	10	3	3	5	48
33.33%	22.91%	20.83%	6.25%	6.25%	10.41%	100%

Acerca de los pacientes que contaban con estudio molecular para identificación de mutaciones de *NF1*, el servicio de genética médica proporcionó los resultados que se realizaron en 6 pacientes (12.50%); entre ellas se incluyen dos variantes intrónicas.

En el caso de los estudios histopatológicos se observó que 12 (25%) pacientes contaban con dicho estudio; en la Tabla 10. se proporcionan los resultados de cada paciente, así como el número de quirúrgico correspondiente.

Tabla 10. Relación de estudios histopatológicos de pacientes con NF1

N.º	PACIENTE	N.º DE QUIRÚRGICO	RESULTADO
1	M.C.G.H. / 041731-08-0	Q2017 - 1888	Carcinoma lobulillar infiltrante de tipo clásico, carcinoma lobulillar in situ, permeación linfática presente, RE: positivo 3+ en 90%, RP: positivo 3+ 80%, HER2: negativo 1+, Ki67: positivo en el 1%, p53: negativo.
		Q2017 - 2934	Producto de mastectomía derecha sin neoplasia residual, 7/9 ganglios linfáticos con metástasis de carcinoma.
2	S.P.M. / 244451-11-0	Q2005 - 1821	Lesiones de dorso (1ra izquierda, 2da derecha y 3ra sacra): fibrolipomas.
		Q2014 - 2096	Biopsia incisional de lesión dorsal: lipoma intramuscular / biopsia excisional de tumoración sacra: miolipoma de tejidos blandos.
3	D.P.O. / 315250-15-0	Q2016 - 296	Neurofibroma plexiforme referido como de pectoral mayor izquierdo, inmunohistoquímica S100: positivo, AML: negativo.
		Q2017 - 1701	Lesión dorsal derecha: neurofibroma plexiforme / lesión frontoparietal izquierda: neurofibroma plexiforme / lesión de base de cuello izquierdo: neurofibroma plexiforme.

		Q2018 - 2376	Referido como tumor cervical izquierdo: neurofibroma plexiforme / referido como nervio cervical superficial izquierdo: neurofibroma plexiforme.
		Q2018 - 2845	Tumor de mediastino: neurofibroma plexiforme.
4	N.F.G. / 363148-00-0	Q2015 - 3441	Referido como tumor de nervio craneal: tumor maligno de la vaina nerviosa periférica. Referido como tumor de cuello: neurofibroma celular con transformación maligna. Biopsia referida como neurofibroma: neurofibroma maligno, inmunohistoquímica ki67: positivo en el 30% Adendum: se revisó caso en sesión conjunta con neurocirugía y se mencionó que todos los especímenes corresponden a una misma lesión, la cual tiene diferentes grados de diferenciación por lo que se trata de una neoplasia originada en el IX par o X con extensión cervical por lo que se emite el diagnostico corregido de: tumor de cuello - tumor maligno de la vaina nerviosa periférica originado en nervio glossofaríngeo o vago con extensión cervical.

		Q2017 - 1136	Referido como neurofibroma cervical: neurofibroma. Referido como componente intracraneal: tumor maligno de la vaina nerviosa periférica. Inmunohistoquímica Ki67: positivo en 20%
		Q2018 - 3383	Tumor de región cervical: tumor maligno de la vaina nerviosa periférica Inmunohistoquímica Ki67 positivo en 40%
5	J.A.H.C. / 396755-11-0	Q2016 - 2620	Biopsia de lengua: neurofibroma plexiforme. Producto de amigdalectomía: neurofibroma plexiforme e hiperplasia folicular.
		Q2016 - 3095	Referido como tumor intratorácico: neurofibroma plexiforme (7.5x3.5x3.5 cm)
6	E.L.M.M. / 428360-12-0	Q2017 - 453	Neurofibroma plexiforme cérvico-torácico
		Q2017 - 3350	Resección de lesión nodular subcutáneo de rodilla: lipoma asociado a neurofibroma plexiforme
7	J.M.O.R. / 428519-14-0	Q2018 - 1039	Lesión costal izquierda: neurofibroma difuso, datos histológicos compatibles con mancha café con leche. Inmunohistoquímica S100: positivo
8	C.G.M.R. / 447144-00-0	Q2010 - 2363	Biopsia de piel de sitio no especificado: neurofibroma plexiforme de 1.8 cm y fibroma blando de 0.8 cm
		Q2016 - 1835	Biopsia de piel cabelluda: neurofibroma con lesión en lecho quirúrgico
		Q2019 - 591	Biopsia de piel de cara, mano y cuello: neurofibroma con lesión en bordes quirúrgicos

9	P.A.N.M. / 558344-13-0	Q2018 - 2473	Producto de resección de tumor orbitario: neurofibroma plexiforme
10	B.Z.G. / 650926-00-0	Q2012 - 3922	Neurofibroma (2) de región dorsal y subcostal
		Q2019 - 3121	Biopsia de mama por esterotaxia: carcinoma ductal infiltrante sin patrón específico no gradificable asociado a carcinoma ductal in situ de tipo comedo. Inmunohistoquímica RE: positivo 3+ en 95%, RP: positivo 3+ en 80 %, HER2: positivo 3+, Ki67 positivo en 30%, E-cadherina: positivo
		Q2019 - 4088	Producto de mastectomía izquierda: sitio de tumor en cuadrante inferior externo, tamaño de 2.5x1x1 cm, carcinoma ductal infiltrante sin patrón específico, grado 3 con SBR de 9 (3+3+3), unifocal, carcinoma ductal in situ grado 2 de tipo comedo, cribiforme y micropapilar en 70%. Otros hallazgos: neurofibromas cutáneos difusos (3).
11	R.B.O. / 888488-00-0	Q2001 - 2795	Lesión retroauricular derecha: neurofibroma difuso con lesión en lecho y bordes quirúrgicos.
		Q2017 - 2241	Lesión en hemicara derecha: neurofibroma difuso con lesión en bordes y lecho quirúrgico.
12	M.A.G.L. / 095105-12-0	Q2004 - 1322	Ganglioneuroma de región cervical.
		Q2016 - 3597	Referido como tumor de vaina de nervio periférico: neurofibroma plexiforme.

De lo anterior se puede deducir que los pacientes han tenido varias resecciones por lo que en la Tabla 11 se resume los sitios y el número de resecciones llevados a cabo por cada uno. Así mismo, se destaca que dentro de las neoplasias asociadas a neurofibromatosis tipo 1 dentro de los casos estudiados destacan el neurofibroma plexiforme como la predominante en los estudios histopatológicos en esta unidad hospitalaria, ya que conforma el 50% (6 casos) de los reportes, sin olvidar que solo hubo 1 caso (8.33%) de tumor maligno de la vaina nerviosa periférica y 2 casos (16.66%) de carcinoma de mama, como se especifica en la Tabla 12.

Tabla 11. Relación entre el número de resecciones por cada paciente con estudio histopatológico

PACIENTE	NÚMERO DE RESECCIONES	SITIO DE LA RESECCIÓN
M.C.G.H. / 041731-08-0	2	Mama
S.P.M. / 244451-11-0	2	Sacro
D.P.O. / 315250-15-0	3	Pectoral mayor
		Cráneo
		Cuello
		Mediastino
N.F.G. / 363148-00-0	3	Cuello
J.A.H.C. / 396755-11-0	2	Lengua
		Tórax
E.L.M.M. / 428360-12-0	2	Tórax
		Rodilla
J.M.O.R. / 428519-14-0	1	Región costal
C.G.M.R. / 447144-00-0	3	Piel
P.A.N.M. / 558344-13-0	1	Órbita
B.Z.G. / 650926-00-0	3	Mama
		Región dorsal y subcostal

R.B.O. / 888488-00-0	2	Retroauricular
		Cara
M.A.G.L. / 095105-12-0	2	Cuello

Tabla 12. Neoplasias asociadas a NF1 en los pacientes con estudio histopatológico

NEOPLASIA	Nº DE CASOS	PORCENTAJE
Neurofibroma difuso	2	16.66%
Neurofibroma plexiforme	6	50%
Lipomas y variantes (fibrolipoma, miolipoma)	1	8.33%
TMVNP	1	8.33%
Otros (carcinoma de mama)	2	16.66%
TOTAL	12	100%

Para la integración de la población a estudiar, se revisó la actualización más reciente de los criterios diagnósticos de neurofibromatosis tipo 1 que corresponde a la del 2021; en la Tabla 13 se especifica cada criterio donde 93.75% (45 casos) lo conforman las manchas café con leche, seguido de los neurofibromas en cualquier presentación ya sea difuso o plexiforme en al menos 29 pacientes (60.41%), así como el número de casos familiares existentes en esta institución.

Tabla 13. Pacientes con signos clínicos que conforman los criterios diagnósticos de

NIH

PACIENTES CON CUADRO CLÍNICO DE ACUERDO CON CRITERIOS DIAGNÓSTICOS REVISED NIH 2021		N.º DE PACIENTES	PORCENTAJE
A	Manchas café con leche	45	93.75%
	Pecas axilares o inguinales	19	39.58%

	Neurofibromas o neurofibromas plexiformes	29	60.41%
	Glioma óptico	0	0
	Nódulos de lisch	14	29.16%
	Displasia del esfenoides, arqueamiento anterolateral de la tibia, pseudoartrosis de huesos largos	1	2.08%
	Variante patogénica de <i>NF1</i>	6	12.5%
B	Hijo de padre con criterios de (A) si estos criterios están presentes	17	35.41%

Para finalizar el apartado de pacientes con neurofibromatosis tipo 1, dentro de la población inicial de 81 individuos, se reconocieron 5 pacientes descritos en la literatura como de tipo segmentario por las características clínicas que presentaron (aparición de las manchas o pecas en hemicuerpo), la distribución por edad y sexo se detallan en la Tabla 14. Por último, dos pacientes del género femenino que además de las manchas café con leche y nódulos de lisch tenían dismorfias faciales, estatura baja, hipertelorismo, una de ellas con estenosis pulmonar; por lo tanto, fueron diagnosticadas como neurofibromatosis-síndrome de Noonan.

Tabla 14. Distribución por edad y género de pacientes con neurofibromatosis de tipo 1 variante segmentaria

EDAD (AÑOS)	SEXO	
3 meses	Hombres	2
5	Mujeres	3
8		
11		
38	TOTAL	5

6.2 Neurofibromatosis tipo 2

Se identificó en el sistema un caso familiar conformado por 4 integrantes (madre e hijos), de los cuales se excluyó 1 miembro por no contar con datos clínicos para integración de criterios diagnósticos; por lo tanto, el total de casos son 3, integrado por pacientes del género femenino en el 100%. La distribución por edad al diagnóstico corresponde a 43, 17 y 12 años respectivamente; así mismo todas cuentan con estudio molecular donde se evidencia delección completa del gen *NF2*.

La madre es la única que cuenta con estudio histopatológico (Tabla 15), mientras que las hijas se encuentran en estado presintomático.

Tabla 15. Estudio histopatológico de paciente con NF2

PACIENTE	NÚMERO DE QUIRÚRGICO	RESULTADO
R.E.R.E. / 363312-00-0	Q2016-1827	Tumor de fosa posterior (ángulo pontocerebeloso derecho): schwannoma

6.3 Esclerosis tuberosa

De igual importancia, se encontraron en el sistema SSS-SIAH 19 casos de pacientes con diagnóstico de esclerosis tuberosa, donde se excluyeron 7 pacientes por no cumplir con los criterios de inclusión. El total de casos estudiados fueron 12, de los cuales 7 son hombres (58.33%) y 5 mujeres (41.66%), de acuerdo con lo descrito en la Tabla 16.

Tabla 16. Distribución por sexo

HOMBRE	MUJERES	TOTAL
7	5	12
58.33%	41.66%	100%

Como en el caso de las NF1, la distribución por edades al momento del diagnóstico se realizó en grupos (Tabla 17), donde el grupo predominante fue de 0 a 5 años con 4 casos (33.33%).

Tabla 17. Distribución por edades

0-5 AÑOS	6-10 AÑOS	11-15 AÑOS	16-20 AÑOS	21-30 AÑOS	MAYORES DE 30 AÑOS	TOTAL
4	2	2	1	1	2	12
33.33%	16.66%	16.66%	8.33%	8.33%	16.66%	100%

En esta ocasión 10 pacientes (83.33%) contaron con análisis genético, donde la mutación identificada más frecuente fueron deleciones en el gen *TSC2*, 1 caso con codón de terminación temprano en *TCS1* y 1 estudio negativo.

Por otra parte, 3 individuos (27.27%) contaron con estudio histopatológico, mismos que se detallan a continuación en la Tabla 18:

Tabla 18. Relación de estudios histopatológicos en pacientes con diagnóstico de esclerosis tuberosa

NÚMERO	PACIENTE	Nº DE QUIRÚRGICO	RESULTADO
1	M.L.G. / 062601-18-0	Q2009-1700	Lesión de dorso nasal y mentón: angiofibromas
		Q2015-404	Riñón derecho: angiomiolipomas múltiples, el de mayor tamaño fragmentado en 2 con dimensiones de 10 x 10 x 8 cm y 15 x 9 x 8 cm. Infiltración capsular con invasión a tejido perirrenal y pelvis. Pielonefritis crónica en el

			riñón residual. Se realizaron las siguientes reacciones de inmunohistoquímica AML: fuertemente positiva, HMB-45: positivo focal.
2	V.C.G. / 134035-00-0	Q1992-3191	Fibromas laxos de sitio no especificado
3	H.I.R.R. / 354271-14-0	Q2014-2923	Tumor intraventricular: astrocitoma subependimario de células gigantes (grado 1 de la OMS)
		E2014-289	Citología de aspirado tumoral: astrocitoma de células gigantes subependimario
		Q2016-2547	Tumor intraventricular de la asta frontal izquierda: astrocitoma subependimario de células gigantes (grado 1 de la OMS)

Nuevamente, para el estudio de los casos, se buscó en la literatura, los criterios diagnósticos más recientes para esclerosis tuberosa, dentro de los cuales se pudo integrar en la Tabla 19, los signos clínicos presentados por los pacientes en esta unidad hospitalaria, siendo los angiofibromas faciales (83.33%), tubers corticales (66.66%) como los más frecuentes. Por último, solo se hallaron dos casos familiares en el total de la población estudiada.

Tabla 19. Signos clínicos más frecuentes en pacientes con síndrome con esclerosis tuberosa

CRITERIOS MAYORES	N° DE CASOS	PORCENTAJE
Máculas hipomelanóticas (>3 al menos de 5 mm de diámetro)	4	33.33%
Angiofibromas (>3) o placa fibrosa cefálica	10	83.33%
Fibromas ungueales (>2)	6	50%
Parche de shagreen	6	50%
Hamartomas retinianos múltiples	2	16.66%
Tubers corticales múltiples y/o líneas de migración radiales	8	66.66%
Nódulos subependimarios (>2)	6	50%
Rabdomiomas cardiacos	6	50%
Linfangioleiomiomatosis	0	0
Angiomiolipomas (>2)	6	50%
CRITERIOS MENORES		
Lesiones en confeti	2	16.66%
Pits dentarios	4	33.33%
Fibromas intraorales	4	33.33%
Parcheacrómico retinario	0	0
Quistes renales múltiples	0	0
Hamartomas no renales	0	0
Lesiones esclerosantes en hueso	0	0

6.4 Síndrome de Von Hippel-Lindau

Se identificaron 5 casos, 1 familiar con 4 integrantes (madre e hijos) y 1 esporádico; del total 2 eran hombres (40%) y 3 mujeres (60%). Al menos 4 casos (80%) contó con

análisis molecular de mutación de *VHL* consistentes en codón de paro en exón 1 (esporádico) y deleción en exón 3 (familiar); desafortunadamente una paciente falleció antes de la realización del estudio de genética. La distribución por género consistió en 2 hombres (40%) y 3 mujeres (60%) mientras que para la edad se detalla en la Tabla 20.

Tabla 20. Distribución por edad

EDAD (AÑOS)
4
11
9
38
42

Las neoplasias más comunes observadas en los estudios histopatológicos fueron carcinoma renal de células claras (2 casos) y hemangioblastoma (2 casos) respectivamente; como se especifica en la Tabla 21.

Tabla 21. Relación de estudios histopatológicos en pacientes con diagnóstico de síndrome de Von Hippel-Lindau

NÚMERO	PACIENTE	Nº DE QUIRÚRGICO	RESULTADO
1	M.F.D.L.P. / 371303-08-0	Q2013 - 597	Carcinoma renal de células claras con grado nuclear I de Fuhrman multicéntrico, la lesión de mayor tamaño en el polo superior (4.8 x4.7 x 4 cm), otra en el tercio medio (1 x 0.5 cm) y otra en el polo inferior (0.5 x 0.5 cm), esta última con un área focal con grado nuclear II de

			Fuhrman. Sin lesión en bordes quirúrgicos ni extensión fuera de la cápsula renal. Nefritis crónica intersticial focal.
2	H.A.J.F. / 371303-11-0	Q2021 - 1453	Lesión intramedular T1-T2: hemangioblastoma
3	I.J.F. / 371303- 14-0	Q2021 - 745	Referido como lesión de cuarto ventrículo: hemangioblastoma (grado 1 de la OMS)
4	A.M.D. / 379051- 00-0	Q2020 - 1022	Biopsia renal (caso de revisión): carcinoma renal de células claras. Grado histológico de Fuhrman: 3, con extensas zonas de esclerosis e inflamación crónica leve. Inmunohistoquímica: CD-10: positivo en células neoplásicas.

7. Discusión de resultados

Las indicaciones para resección quirúrgica de los neurofibromas habitualmente es dolor, aumento de volumen, déficit neurológico y en pocas ocasiones por cuestión estética (Panteliadis CP. 2022), lo que explica la cantidad de estudios histopatológicos llevados a cabo en la unidad hospitalaria. Sin embargo, se debe tomar en cuenta que el neurofibroma plexiforme se reportó en al menos 50% de los casos lo que sugiere mayor vigilancia a estos pacientes por el riesgo de desarrollar tumores malignos de la vaina nerviosa periférica; lo que nos lleva al siguiente punto, muchas de las notas del expediente electrónico no aportan detalles suficientes acerca de la localización exacta, cuadro clínico, inicio de los síntomas o simplemente el paciente deja de asistir a las citas correspondientes, lo que no permite completar protocolo de estudio ni seguimiento a largo plazo.

De la misma manera, recientemente la implementación del estudio genético con fines terapéuticos, por ejemplo, selumetinib para neurofibromas plexiformes no resecables y como criterio diagnóstico (Ruggieri M. 2020) justifica el por qué es necesario identificar la variante patogénica en estos individuos, no obstante, la falta de acceso al recurso limita a solo seleccionar los pacientes en donde es extremadamente necesario saber si existe la mutación.

Se destaca que dos pacientes (16.66%) desarrollaron carcinoma de mama durante el seguimiento de su enfermedad principal, si bien la literatura internacional ha reportado que existe el incremento en el riesgo de desarrollo de neoplasias no relacionadas con la vaina nerviosa, el enfoque casi siempre es hacia las manifestaciones clínicas del síndrome *per se*, lo que nos plantea la posibilidad de la evaluación del adulto con neurofibromatosis tipo 1 pues se agrega que al menos 5 casos (10.41%) al momento del diagnóstico fueron mayores de 30 años.

Caso contrario con los individuos con NF2 donde actualmente madre e hijas continúan en seguimiento estrecho, estas últimas por ser presintomáticas.

La mayoría de los pacientes con diagnóstico de esclerosis tuberosa (83.33%) cuentan con estudio molecular para las variantes patogénicas de *TCS1* o *TCS2*, reiterando su

papel dentro de los criterios diagnósticos más recientes y el fármaco aprobado para el tratamiento del astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA), el everolimus (Ruggieri M. 2020), hasta el momento en nuestro hospital solo se ha reportado un caso de SEGA tratado con este medicamento. El resto de la población manifestó una clínica similar a la reportada en la literatura.

Por último, el hemangioblastoma es un tumor histológicamente benigno en el contexto del síndrome de Von Hippel-Lindau, sin embargo, la localización más frecuente (fosa posterior) es causa importante de morbilidad por lo que el abordaje multidisciplinario y seguimiento estrecho es el pilar fundamental en estos casos, sobre todo la intención de reducir el riesgo de hemorragia intraoperatoria (Panteliadis CP. 2022), en nuestra población se identificaron dos casos de los cuales uno falleció por complicaciones inherentes a la cirugía.

8. Conclusiones

- Las manifestaciones clínicas de los pacientes en la unidad hospitalaria son similares a las reportadas en la literatura internacional.
- Todos los pacientes deberían contar al menos con un estudio histopatológico y de genética para un mejor seguimiento, así como un diagnóstico oportuno de neoplasias malignas y potencial blanco terapéutico.
- Las notas clínicas redactadas por diferentes servicios deben proporcionar detalles que permitan a otros médicos integrar los criterios diagnósticos necesarios en los casos sospechosos, lo que implica una buena anamnesis y exploración física.
- Al enviar una muestra al servicio de patología especificar el sitio exacto de la lesión pues en caso de neurofibromas plexiformes o de potencial maligno incierto, estos alertarán al clínico de mantener una vigilancia más estrecha.
- Considerar el seguimiento a lo largo de la vida de todos los pacientes con síndromes neurocutáneos por el aumento de riesgo de neoplasias malignas respecto a la población general.

- Tomar en cuenta las implicaciones psicológicas, psiquiátricas y deterioro de la calidad de vida.

9. Limitantes del estudio

- Tamaño de la muestra: varios pacientes quedaron fuera por las notas poco detalladas en el expediente electrónico además de algunos inexistentes y sin vigencia.
- El sistema de patología solo codifica neurofibroma por lo que no es capaz de discernir cuales son en contexto de una neurofibromatosis tipo 1 y cuales no, por lo que el servicio de genética nos apoyó en el filtrado de los casos, aunque para la búsqueda de los reportes de Von Hippel Lindau solo se encuentran codificados como “hemangioblastoma”.
- No todos los pacientes han tenido indicación de estudio histopatológico, en especial en los síndromes con menor población.

10. Referencias bibliográficas

1. Klar N, Cohen B, Lin DDM. Neurocutaneous syndromes. *Handb Clin Neurol*. 2016; 135:565–89.
2. Rosser T. Neurocutaneous disorders. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2018;24(1):96–129.
3. Gürsoy S, Erçal D. Genetic evaluation of common neurocutaneous syndromes. *Pediatr Neurol*. 2018; 89:3–10.
4. Ruggieri M, Gentile AE, Ferrara V, Papi M, Praticò AD, Mudry A, et al. Neurocutaneous syndromes in art and antiquities. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2021;187(2):224–34.
5. Gómez Cerdas MT, Vargas Morales JA. Esclerosis tuberosa. *Rev Medica Sinerg*. 2019;4(3):21–37.
6. Varshney N, Kebede AA, Owusu-Dapaah H, Lather J, Kaushik M, Bhullar JS. A review of Von Hippel-Lindau syndrome. *J Kidney Cancer VHL [Internet]*. 2017;4(3):20–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15586/jkcvhl.2017.88>
7. Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, Pancza P, Avery RA, Berman Y, et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med [Internet]*. 2021;23(8):1506–13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41436-021-01170-5>
8. International Agency for Research on Cancer. WHO classification of tumours of the central nervous system: Who classification of tumours. 5a ed. Who Classification of Tumours Editorial Board, editor. IARC; 2022.
9. Panteliadis CP, Benjamin R, Hagel C, editores. Neurocutaneous disorders: A clinical, diagnostic and therapeutic approach. 3a ed. Cham, Suiza: Springer Nature; 2022.
10. Figueiredo ACPCT, Mata-Machado N, McCoyd M, Biller J. Neurocutaneous disorders for the practicing neurologist: A focused review. *Curr Neurol Neurosci Rep [Internet]*. 2016;16(2):19. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11910-015-0612-7>
11. Jiang C, McKay RM, Le LQ. Tumorigenesis in neurofibromatosis type 1: role of

- the microenvironment. *Oncogene* [Internet]. 2021;40(39):5781–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41388-021-01979-z>
12. Updated diagnostic criteria and nomenclature for neurofibromatosis type 2 and schwannomatosis: An international consensus recommendation Scott R.
 13. Wang MX, Segaran N, Bhalla S, Pickhardt PJ, Lubner MG, Katabathina VS, et al. Tuberous sclerosis: Current update. *Radiographics* [Internet]. 2021;41(7):1992–2010. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1148/rg.2021210103>
 14. Ruggieri M, Polizzi A, Marceca GP, Catanzaro S, Praticò AD, Di Rocco C. Introduction to phacomatoses (neurocutaneous disorders) in childhood. *Childs Nerv Syst* [Internet]. 2020;36(10):2229–68. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00381-020-04758-5>
 15. Stuart C, Fladrowski C, Flinn J, Öberg B, Peron A, Rozenberg M, et al. Beyond the guidelines: How we can improve healthcare for people with tuberous sclerosis complex around the world. *Pediatr Neurol* [Internet]. 2021; 123:77–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2021.07.010>
 16. Louise M Binderup M, Smerdel M, Borgwadt L, Beck Nielsen SS, Madsen MG, Møller HU, et al. von Hippel-Lindau disease: Updated guideline for diagnosis and surveillance. *Eur J Med Genet* [Internet]. 2022;65(8):104538. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmg.2022.104538>