



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**PETRÓLEOS MEXICANOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD**

**“ANÁLISIS DE HALLAZGOS CROMOSÓMICOS EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON MOSAICISMO
PIGMENTARIO EN EL HOSPITAL CENTRAL SUR
DE ALTA ESPECIALIDAD PEMEX”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

P E D I A T R Í A

PRESENTA:

DR. JORGE LUIS MARTÍNEZ PÉREZ

TUTOR DE TESIS:

DRA. DAVID EDUARDO CERVANTES BARRAGÁN

ASESOR DE TESIS:

LIC. MARÍA DE JESÚS GAYTÁN GARCÍA

CIUDAD DE MEXICO, FEBRERO 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

**"ANÁLISIS DE HALLAZGOS CROMOSÓMICOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON MOSAICISMO PIGMENTARIO EN EL HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA
ESPECIALIDAD PEMEX"**



DR. PORFIRIO VISOSO PALACIOS

DIRECTOR GENERAL



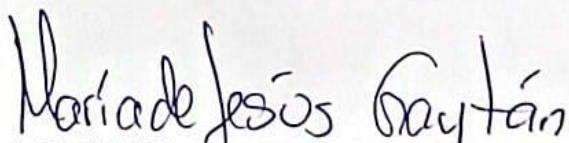
DRA. MARTHA LILIA MARTÍNEZ SERVIN

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN



DR. DAVID EDUARDO CERVANTES BARRAGÁN

TUTOR TESIS



LIC. MARIA DE JESÚS GAYTAN GARCÍA

ASESOR DE TESIS

DEDICATORIA

A mis dos estrellas en el cielo, por guiarme con su luz y su sabiduría. Existen en cada sonrisa y en el amor y felicidad de E y D.

A mis dos pequeños, quienes se han convertido en lo más importante de mi vida. Todos los días iluminan mi alma con su fortaleza.

A Alex, por compartir conmigo este camino, por enseñarme a creer en mí, por todo lo bueno que nos espera. Soy el más afortunado por tenerte a mi lado.

A la familia Miranda Gutiérrez, por abrirme las puertas de su hogar y convertirse en mi familia cuando más lo necesitaba.

AGRADECIMIENTOS

El agradecimiento más importante va para mi madre, quien me cuida desde el cielo y se convirtió en mi ángel guardián. Me enseñaste a ser la mejor versión de mí.

Quiero agradecer a la Dra. Xochitl Ramírez Machuca, por su apoyo en los momentos más difíciles. Es un ejemplo a seguir como persona, como líder y como Pediatra.

A mi tutor y asesora de tesis, el. Dr. David Eduardo Cervantes Barragán y a la Lic. María de Jesús Gaytán García, por enseñarme a ver un panorama más amplio en el abordaje de los pacientes.

Gracias por su paciencia y por compartir sus conocimientos conmigo.

A mis amigos Mafer, Cristina, Nancy y Lalo. Son los mejores coRs que pude tener. Les deseo todo el éxito del mundo. Sé que a donde quiera que vayan van a brillar porque lo merecen. Son las mejores personas con las que pude compartir este camino.

Agradezco al servicio de Pediatría, a todos mis profesores. Me siento afortunado de haber aprendido de ustedes y pertenecer al mejor servicio del hospital.

INDICE

RESUMEN	6
ANTECEDENTES	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
OBJETIVOS	12
MATERIAL Y MÉTODOS.....	13
CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y NO INCLUSIÓN	14
VARIABLES DE ESTUDIO	15
DEFINICIÓN OPERACIONAL Y CONCEPTUAL DE LAS VARIABLES	16
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	18
ASPECTOS ÉTICOS	19
RECURSOS.....	19
METODOLOGÍA.....	20
ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE RESULTADOS.....	20
DISCUSIÓN.....	28
CONCLUSIONES	31
ANEXOS.....	32
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34

RESUMEN

Introducción: El diagnóstico y manejo de los mosaicismos pigmentarios en el ámbito pediátrico presentan desafíos únicos. La variabilidad en la presentación clínica y la falta de conocimiento exhaustivo sobre los perfiles genéticos específicos asociados a estas condiciones dificultan la identificación precisa y temprana de casos, impactando directamente en las opciones terapéuticas y en la calidad de vida de los pacientes. **Planteamiento del problema:** A pesar de su reconocimiento clínico, el mosaicismo pigmentario presenta una brecha significativa en la comprensión integral de los mecanismos moleculares subyacentes a estos fenómenos, especialmente cuando se trata de pacientes pediátricos. El diagnóstico y manejo del mosaicismo pigmentario en el ámbito pediátrico presenta desafíos únicos. La variabilidad en la presentación clínica y la falta de conocimiento exhaustivo sobre los perfiles genéticos específicos asociados a estas condiciones dificultan la identificación precisa y temprana de casos, impactando directamente en las opciones terapéuticas y en la calidad de vida de los pacientes. **Objetivo:** Por lo anterior el objetivo del presente proyecto es realizar un análisis retrospectivo de los casos de mosaicismos pigmentarios en el servicio de genética y las principales alteraciones citogenéticas asociadas así como la tasa de detección de alteraciones cromosómicas en cariotipo en sangre, piel clara y piel oscura, contribuyendo al entendimiento de este fenómeno en los pacientes que lo presentan, así como los posibles mecanismos para su generación. **Material y métodos:** Se analizaron los expedientes clínicos de todos los pacientes pediátricos atendidos que presentan síntomas, signos o antecedentes clínicos de mosaicismo pigmentario, evaluados por el departamento de genética médica. **Resultados:** Se analizaron a siete pacientes pediátricos con diagnóstico de MP del sistema de salud de Petróleos Mexicanos, reportándose alteraciones cromosómicas en sangre periférica y biopsia cutánea de piel oscura en tres de ellos (43%), dos detectados con cariotipo en sangre periférica y uno en cariotipo de piel oscura. Entre las alteraciones cromosómicas destacan dos traslocaciones, dos trisomías y una tetrasomía. Todos los pacientes con y sin alteraciones cromosómicas presentaron manifestaciones extracutáneas, los sistemas más afectados fueron neurológico y cardiovascular. **Conclusiones:** Los resultados sugieren que el Mosaicismo Pigmentario es un signo clínico que se debe reconocer con mayor frecuencia y que requiere de un abordaje particular, con una evaluación integral y seguimiento continuo, involucrando a diversos especialistas como genetistas, dermatólogos, cardiólogos pediátricos, neurólogos pediátricos, oftalmólogos y ortopedistas pediátricos. Se destaca la importancia del tamizaje cardiológico dado que las manifestaciones cardiovasculares pueden tener implicaciones significativas en el manejo clínico de los pacientes. Además, se resalta la necesidad de una cuidadosa evaluación multidisciplinaria para una atención completa y efectiva del paciente. **Palabras clave:** Mosaicismo pigmentario, hipomelanosis de Ito, cariotipo.

ANTECEDENTES

El mosaicismo pigmentario (MP) es un signo clínico con expresión fenotípica en diferentes patrones de pigmentación de la piel.

La fisiopatología del MP involucra mutaciones somáticas que ocurren durante el periodo embrionario, que conlleva a diferentes patrones en la pigmentación de la piel. Estas mutaciones afectan a un subgrupo de células y provocan la disfunción en los procesos de producción de melanina, lo que resulta en variaciones en las áreas de pigmentación.

Se han descrito 2 mecanismos importantes, uno de ellos es el efecto Lyon, un mecanismo epigenético, comúnmente llamado Lyonización, que se refiere a una inactivación en uno de los dos cromosomas X en células de mamíferos femeninos. Es el ejemplo más estudiado de expresión monoalélica en el genoma y un mecanismo de compensación de dosis que resulta en el silenciamiento epigenético de la mayoría de los genes en uno de los dos cromosomas X. Esta inactivación provoca que el cromosoma X inactivado se condense en una estructura conocida como cuerpo de Barr en la interfase celular. La inactivación del cromosoma X ocurre en las fases más tempranas de periodos embrionario, es un mecanismo al azar bajo el control del locus llamado centro de inactivación X. Esta región contiene el gen XIST, clave en la regulación de la inactivación de X, y que sólo es expresado en el alelo del X inactivado; es transcripcionalmente silente en el X activo en ambas células sexuales. Aunque su mecanismo de acción no se conoce, la inactivación de X no puede ocurrir en su ausencia. El producto de XIST es un ncRNA largo que permanece en el núcleo en una asociación cercana con el cromosoma X inactivo.

El segundo mecanismo es el mosaicismo genómico, que se refiere a la presencia de dos o más líneas celulares que difieren en la expresión de uno o más genes, aunque se hayan derivado de un mismo cigoto.

Una causa común de mosaicismo es la no disyunción en las fases tempranas de la división mitótica postcigótica. Los efectos que representan para el desarrollo varían con el tiempo en que se llevó a cabo el evento de no disyunción, la naturaleza de la anormalidad cromosómica, las proporciones de los complementos cromosómicos y de los tejidos afectados.

Los mosaicismos se detectan comúnmente en cariotipos convencionales, pero también pueden ser sospechados en análisis FISH de interfase o microarreglos.

Pueden afectar a cualquier tipo de célula o tejido en un embrión en desarrollo, en cualquier punto después de la concepción e incluso en la edad adulta.

Boye Kromann et al., describen que los pacientes con MP y manifestaciones extracutáneas presentan cariotipo anormal, reportados como mosaicismos, anormalidades estructurales o anormalidades numéricas.

Los patrones pigmentarios más comúnmente descritos son máculas hipo e hiperpigmentadas, con una morfología que sigue las rutas de migración de los melanocitos y queratinocitos durante el periodo embrionario. Estas máculas reciben el nombre de líneas de Blaschko (LB), y no corresponden al trayecto de nervios, vasos sanguíneos o linfáticos.

De manera práctica se describen las siguientes formas de acuerdo con su localización:

1. Líneas que forman un patrón con forma de V.
2. En la espalda forman líneas y patrones con forma de fuente.
3. En la cara lateral del tronco líneas con patrón en forma de remolino o S.
4. Extremidades con patrón lineal.

No son visibles en condiciones normales, por lo que son de importancia para la comprensión de enfermedades que afectan la piel. Estos cambios pigmentarios pueden ser uni o bilaterales, localizados o difusos, sin compromiso de las palmas, plantas y mucosas. Localizados en tronco, extremidades y menos comúnmente la cabeza. También pueden ser divididas en 2 subgrupos: estrechas o amplias.

La clasificación de las líneas de Blaschko fue extendida posteriormente por Happle. Estos patrones son útiles para clasificación clínica y fenotípica.

Se describen siete patrones típicos:

Tipo 1a: patrón de bandas estrechas, hipomelanosis de Ito.

Tipo 1b: patrón de bandas amplias, síndrome de McCune Albright.

Tipo 2: patrón en tablero de ajedrez, caracterizado por recuadros alternados de hiperpigmentación con separación en línea media.

Tipo 3: patrón filoide, con máculas oblongas o en forma de hoja, mostrando una separación de la línea media dorsal y ventral.

Tipo 4: patrón en parches sin separación en la línea media.

Tipo 5: patrón con lateralización, síndrome de CHILD.

Tipo 6: patrón tipo fajín.

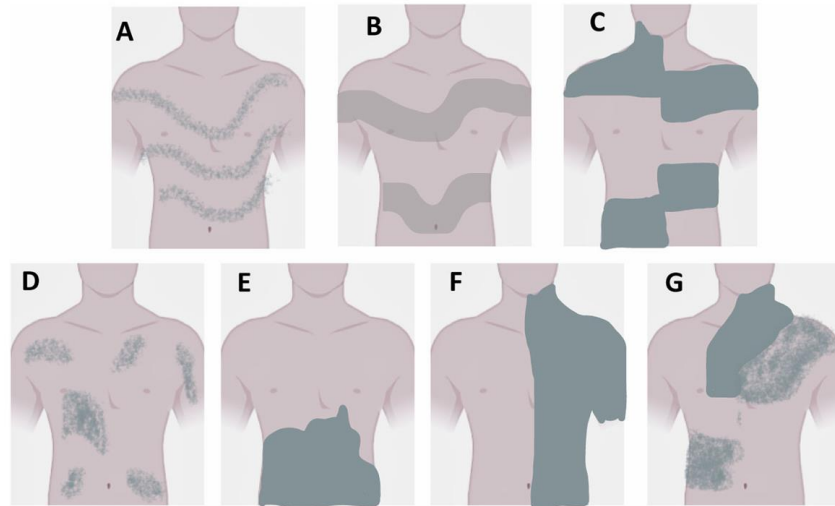


Figura 1. A) Patrón de bandas estrechas. B) Patrón de bandas amplias. C) Patrón en tablero de ajedrez. D) Patrón filoide. E) Patrón en parches sin separación en la línea media. F) Patrón con lateralización. G) Patrón tipo fajín. (Salas-Labadia et al., 2019)

Salas-Labadia et al., 2019, en un estudio multicéntrico, describen afectación a un nivel multisistémico, entre ellos los más afectados son el sistema nervioso central en 84%, sistema musculoesquelético en 53% y oftalmológico en 27%, en otros estudios se reportan defectos cardiacos, entre ellos los más comunes son defectos en septo interventricular, estenosis pulmonar y la tetralogía de Fallot. En un pequeño número el mosaicismo pigmentario puede presentarse como manifestación única con trastornos de la pigmentación de la piel.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La genética médica se ha convertido en un campo fundamental para comprender las bases moleculares de las enfermedades, especialmente en el ámbito pediátrico, donde las patologías de origen genético representan un desafío diagnóstico y terapéutico significativo. A pesar de los avances en tecnologías de secuenciación genómica, aún persisten numerosos casos no resueltos.

A pesar de su reconocimiento clínico, el mosaicismo pigmentario presenta una brecha significativa en la comprensión integral de los mecanismos moleculares subyacentes a estos fenómenos, especialmente cuando se trata de pacientes pediátricos.

El diagnóstico y manejo del mosaicismo pigmentario en el ámbito pediátrico presenta desafíos únicos. La variabilidad en la presentación clínica y la falta de conocimiento exhaustivo sobre los perfiles genéticos específicos asociados a estas condiciones dificultan la identificación precisa y temprana de casos, impactando directamente en las opciones terapéuticas y en la calidad de vida de los pacientes.

En esta tesis se buscará identificar y caracterizar las variantes genéticas del mosaicismo pigmentario de los pacientes pediátricos. Se explorará la correlación entre los perfiles genéticos y las manifestaciones clínicas, con el objetivo de establecer la heterogeneidad fenotípica asociada a estas condiciones.

OBJETIVOS

1. Objetivo general:

El objetivo principal de esta tesis es investigar y comprender el mosaicismo pigmentario en los pacientes pediátricos, con enfoque específico en genética médica. Se busca identificar las variantes genéticas responsables de esta condición, caracterizar la relación entre los perfiles genéticos y manifestaciones clínicas, y proponer estrategias para mejorar el diagnóstico preciso y la atención clínica personalizada, contribuyendo así en el avance del conocimiento en campo de la genética médica y pediatría.

2. Objetivos específicos

2.1 Realizar un análisis detallado de los casos pediátricos con mosaicismo pigmentario, recopilando datos clínicos, fenotípicos y genéticos disponibles.

2.2 Identificar y caracterizar las variantes genéticas somáticas asociadas al mosaicismo pigmentario.

2.3 Correlacionar los perfiles genéticos con las manifestaciones clínicas observadas en los pacientes pediátricos.

2.4 Evaluar la relevancia clínica de las variantes genéticas identificadas, considerando el impacto diagnóstico, pronóstico y opciones terapéuticas.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio

Observacional, transversal, retrospectivo, descriptivo.

2. Universo de estudio

Todos los pacientes pediátricos atendidos que presentan síntomas, signos o antecedentes clínicos de mosaicismo pigmentario, evaluados por el departamento de genética médica. Este grupo incluiría a niños que han sido referidos en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX debido a manifestaciones cutáneas y extracutáneas específicas.

3. Unidades de observación

Expediente clínico.

4. Tipo de muestreo

No probabilístico por conveniencia.

5. Tamaño de muestra

No probabilístico por conveniencia.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y NO INCLUSIÓN

Inclusión:

Edad: Niños de 0 a 18 años con diagnóstico de mosaicismo pigmentario en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX.

Manifestaciones Clínicas: Pacientes que presentan signos o síntomas de mosaicismo pigmentario, con o sin manifestaciones clínicas extracutáneas.

No inclusión:

Edad: Personas mayores de 18 años.

Pacientes que hayan sido referidos al servicio de Genética en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad, PEMEX, por sospecha de mosaicismo pigmentario, pero no que no hayan cumplido con criterios para su diagnóstico.

VARIABLES DE ESTUDIO

1. Variable(s) independiente(s):

*Variantes genéticas somáticas: alteraciones genéticas específicas presentes en las células somáticas de pacientes pediátricos con mosaicismo pigmentario.

*Edad de presentación.

*Sexo.

*Historia familiar.

2. Variable(s) dependiente(s)

*Manifestaciones clínicas: descripción y evaluación de las características clínicas del mosaicismo pigmentario, como patrones de pigmentación cutánea y manifestaciones extracutáneas.

DEFINICIÓN OPERACIONAL Y CONCEPTUAL DE LAS VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Método de variación	Tipo de variable
Género	Fenotipo masculino o femenino.	Masculino = 1 Femenino = 2	Observación directa	Cualitativa
Edad	Edad en días, meses o años en la que presenta la primera manifestación clínica.	Edad en días, meses o años.	De acuerdo con el expediente electrónico.	Cuantitativa
Hipopigmentación	Pérdida o disminución de pigmentación de la piel en la epidermis.	Áreas de la piel que son más claras en comparación con la piel circundante.	Determinado a la exploración física.	Cualitativa
Hiperpigmentación	Aumento en la pigmentación de la piel en la epidermis.	Área de la piel más oscura en comparación con la piel circundante.	Determinado a la exploración física.	Cualitativa
Combinación de hipo/hiperpigmentación	Combinación de piel con coloración esperada en el paciente, con hiper e hipopigmentación.	Áreas de la piel más claras y oscuras en comparación con la piel circundante.	Determinado a la exploración física.	Cualitativa
Patrón de pigmentación	Distribución y disposición característica del pigmento de la piel.	<p>Tipo 1a: patrón de bandas estrechas.</p> <p>Tipo 1b: patrón de bandas amplias.</p> <p>Tipo 2: patrón en tablero de ajedrez, caracterizado por recuadros alternados de hiperpigmentación con separación en línea media.</p> <p>Tipo 3: patrón filioide, con máculas oblongas o en forma de hoja, mostrando una separación de la línea media dorsal y ventral.</p> <p>Tipo 4: patrón en parches sin separación en la línea media.</p> <p>Tipo 5: patrón con lateralización.</p> <p>Tipo 6: patrón tipo fajín.</p>	Determinado a la exploración física.	Cualitativa
Localización de la pigmentación	Localización y parte del cuerpo afectada por patrón de pigmentación.	Cabeza, extremidades, cara anterior del tórax, cara posterior de tórax, caras laterales del tórax, espalda, abdomen.	Determinado a la exploración física.	Cualitativa

Historia familiar	Antecedentes en familiares de primer grado con mosaicismo pigmentario.	Familiares de primer grado del paciente que cuenten con el diagnóstico de mosaicismo pigmentario.	De acuerdo con el expediente electrónico.	Cualitativa
Cariotipo	Representación gráfica y ordenada de los cromosomas de una célula.	Detección de anomalías cromosómicas o alteraciones estructurales en pacientes con mosaicismo pigmentario. Trisomía = 1 Monosomía = 2 Deleciones = 3 Duplicaciones = 4 Translocaciones = 5 Inversiones = 6 Aneuploidías = 7 Tetraploidía = 8 Anillo = 9 Inserción = 10	Definido por citogenetista experto.	Cualitativa
Microarreglos	Múltiples fragmentos de ADN complementario que se encuentran adheridos a un soporte físico concreto.	Positivo = 1 Negativo = 2 No mencionado = 3	Definido por citogenetista experto.	Cualitativa
Manifestaciones extracutáneas neurológicas	Signos y síntomas que afectan áreas o sistemas fuera de la piel.	Signos y síntomas que afectan el sistema neurológico.	Definidos por médico especialista en neurología pediátrica.	Cualitativa
Manifestaciones extracutáneas musculoesqueléticas	Signos y síntomas que afectan áreas o sistemas fuera de la piel.	Signos y síntomas que afectan el sistema musculoesquelético.	Definidos por médico especialista en ortopedia pediátrica.	Cualitativa
Manifestaciones extracutáneas oftalmológicas	Signos y síntomas que afectan áreas o sistemas fuera de la piel.	Signos y síntomas que afectan el sistema oftalmológico.	Definidos por médico especialista en oftalmología.	Cualitativa
Manifestaciones extracutáneas cardiacas	Signos y síntomas que afectan áreas o sistemas fuera de la piel.	Signos y síntomas que afectan el sistema cardiovascular.	Definidos por médico especialista en cardiología pediátrica.	Cualitativa

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

OBJETIVO (S)	VARIABLE (S)	ANÁLISIS ESTADÍSTICO
<p>Los datos se presentarán y analizarán con medidas de tendencia central y porcentajes, según corresponda.</p>	<p>VARIABLE(S) INDEPENDIENTE(S):</p> <ul style="list-style-type: none"> *Variantes genéticas somáticas: alteraciones genéticas específicas presentes en las células somáticas de pacientes pediátricos con mosaicismo pigmentario. *Edad de presentación. *Sexo. *Historia familiar. <p>VARIABLE(S) DEPENDIENTE(S)</p> <ul style="list-style-type: none"> *Manifestaciones clínicas: descripción y evaluación de las características clínicas del mosaicismo pigmentario, como patrones de pigmentación cutánea y manifestaciones extracutáneos. 	<p>Los datos agrupados obtenidos se ingresaron en una base de datos de Excel y posteriormente se utilizó estadística descriptiva, se calcularon proporciones y medidas de tendencia central.</p>

ASPECTOS ÉTICOS

En apego a las normas éticas de la declaración de Helsinki y al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la participación de los pacientes en este estudio conlleva un tipo de riesgo: **Sin Riesgo.**

A todos los pacientes se les asignará un número de identificación para conservar la confidencialidad de los datos. Todos los datos serán utilizados sólo con fines del estudio y serán recopilados en una base de datos (en Excel) a la cual solo tendrá acceso el Dr. David Eduardo Cervantes Barragán, tutor de la tesis, la Lic. María de Jesús Gaytán García, asesora de la tesis, y el Dr. Jorge Luis Martínez Pérez, investigador principal. La base de datos se conservará en el acervo histórico con fines de investigación y sólo estará disponible para el Dr. David Eduardo Cervantes Barragán y la Lic. María de Jesús Gaytán García.

RECURSOS

Recursos humanos: Médico residente de pediatría.

Recursos materiales: Una computadora con conexión a internet y acceso al SIAH.

Recursos financieros: No se requirió de la inversión de recursos financieros específicos.

METODOLOGÍA

Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo. Se revisaron los expedientes clínicos en el Sistema Integral de Administración Hospitalaria (SIAH) de los pacientes del sistema de salud de Petróleos Mexicanos con diagnóstico de Incontinencia Pigmentaria (CIE 10 - Q823) y la base de datos del Histórico del Laboratorio de Citogenética. Se recabaron datos epidemiológicos y clínicos de los pacientes y se realizó un análisis descriptivo de los estudios citogenéticos descritos por el Servicio de Genética realizados en el Laboratorio de Genética, en el Laboratorio de Genética y Cáncer del Instituto Nacional de Pediatría y en Estudios subrogados del Laboratorio Genos Médica. Se realizó un análisis de medidas de tendencia central de las variables.

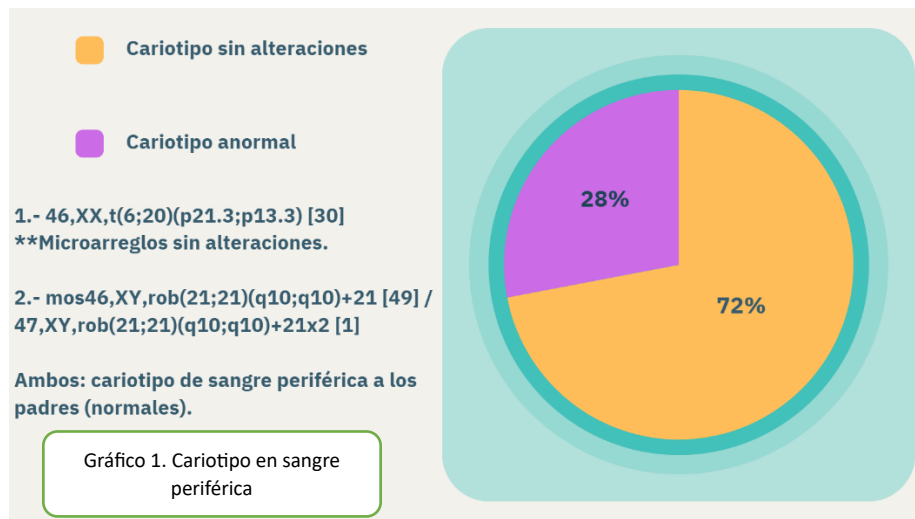
ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE RESULTADOS

En este estudio se incluyeron siete pacientes con diagnóstico de Mosaicismo Pigmentario (MP) realizado en el Servicio de Genética, cinco del sexo femenino (71%) y dos del sexo masculino (29%). Ninguno presentaba antecedentes familiares de MP, ni antecedentes de familiares de primer y segundo grado con malformaciones o entidades genéticas descritas. Las edades al momento del diagnóstico se conformaron en un rango de 5 meses a 13 años con una media de 5.2 años. Demográficamente el lugar de origen de los pacientes fue de Oaxaca, Michoacán, Veracruz, Campeche, Tamaulipas y dos pacientes originarios de Tabasco.

El patrón pigmentario predominante fue de líneas estrechas y en remolino (Tipo 1A) en 71% de los pacientes y con patrón en tablero de ajedrez (Tipo 2) en 29%. Se documentó hiperpigmentación en 71% y combinado (hiper/hipopigmentación) en 29% de la muestra. La

localización del patrón pigmentario predominó en abdomen en 85%, tórax en 42%, extremidades superiores y/o inferiores en 42% y de un hemisegmento corporal en 14%. Del total, 43% presentaban distribución en una sola región corporal, mientras que 57% presentaban distribución en dos o más regiones corporales. ANEXO 1. Fotografías clínicas de los pacientes.

Análisis citogenético



Se realizó cariotipo de sangre periférica en todos los pacientes, analizándose 30 metafases en el 28% y el análisis de 50 o más metafases en el 72%.

Del total de la muestra el 28% (2 de 7 pacientes) presentaron análisis citogenético alterado. Se reportó un caso con 46,XX,t(6;20)(p21.3;p13.3) [30] (figura 1) y un paciente con mos46,XY,rob(21;21)(q10;q10)+21 [49]/47,XY,rob(21;21)(q10;q10)+21x2 [1] (figura 2), en ambos se tomó cariotipo de sangre periférica a los padres y se reportaron como normales (Gráfico 1). El paciente con cariotipo 46,XX,t(6;20)(p21.3;p13.3) [30] se complementó con estudio de microarreglos, el cual se reportó sin alteraciones detectables por este método.

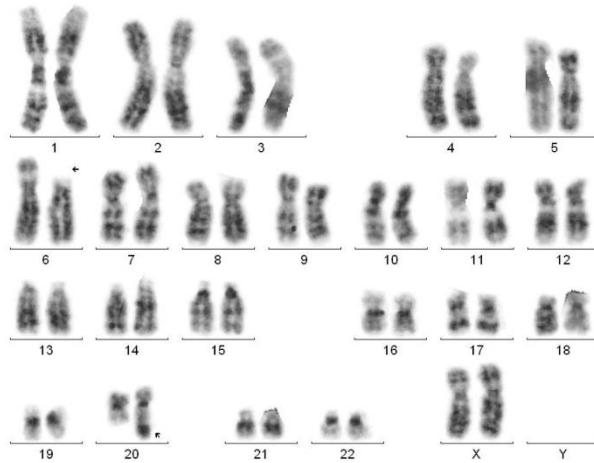
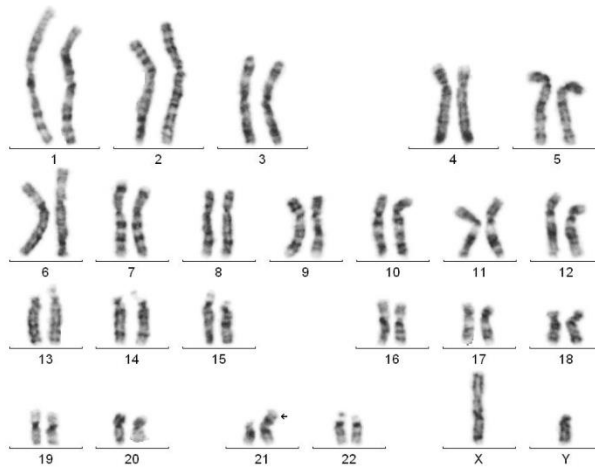


Figura 1. Cariotipo de sangre periférica con 46,XX,t(6;20)(p21.3;p13.3) [30] (Flechas negras)

A



B

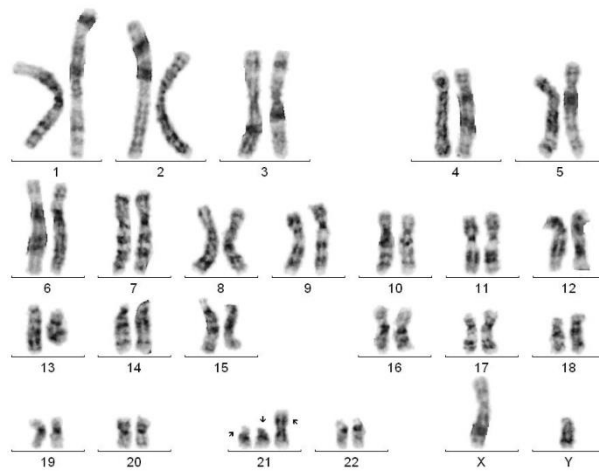
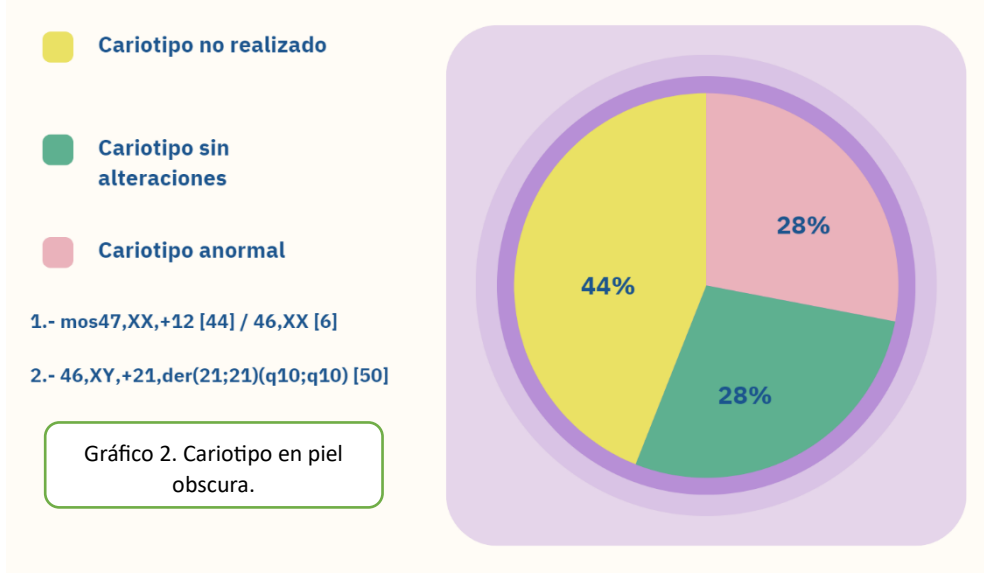
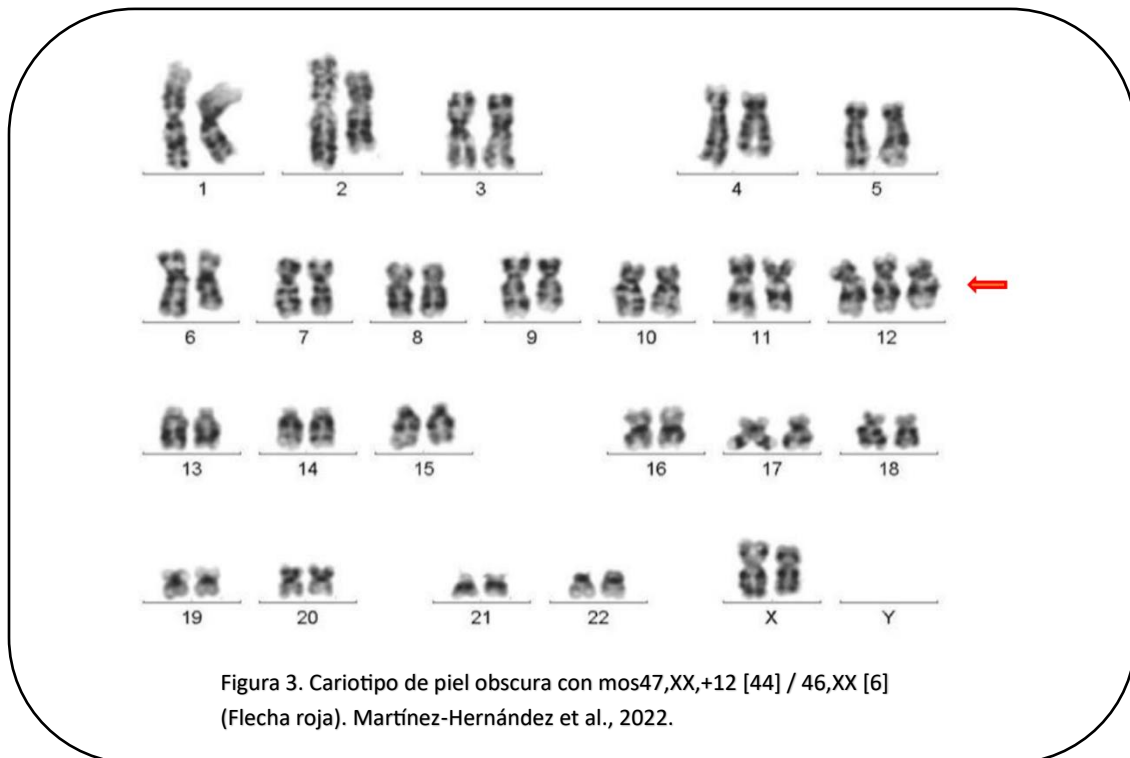


Figura 2. Cariotipo de sangre periférica con A,B)
 mos46,XY,rob(21;21)(q10;q10)+21 [49]/47,XY,rob(21;21)(q10;q10)+21x2 [1]
 (Flechas negras)

En cuanto al cariotipo de piel oscura se realizó toma de biopsia cutánea en 56% de los casos (4 de 7 pacientes), analizando 50



metafases en tres muestras y 25 metafases en una muestra. Se reportó cariotipo anormal en dos los pacientes, la primera con reporte mos47,XX,+12 [44] / 46,XX [6] (Figura 3) y la segunda 46,XY,+21,der(21;21)(q10;q10) [50] (Gráfico 2). Cabe mencionar que el paciente con reporte de mos47,XX,+12 [44] / 46,XX [6] presentaba cariotipo en sangre periférica y en la piel clara normal.



Se tomaron muestras de biopsia cutánea para realización de cariotipo de piel clara en 4 de 7 de los pacientes, analizando 50 metafases en dos muestras, 20 metafases en una muestra y se recolectó una muestra sin crecimiento celular en un paciente, por lo que no se llevó a cabo el análisis citogenético. En las tres muestras que pudieron procesarse se reportó cariotipo normal.

Manifestaciones extracutáneas

Todos los pacientes con y sin alteraciones cromosómicas se relacionaron con manifestaciones extracutáneas. Del total de la muestra, el 86% de los pacientes presentaron afectación de dos o más sistemas. Los siete pacientes incluidos en este estudio fueron evaluados por las subespecialidades de Neurología Pediátrica, Cardiología Pediátrica, Oftalmología y Ortopedia.

Tabla 1. Manifestaciones extracutáneas del sistema nervioso central de los pacientes con MP.		
<i>Manifestación</i>	<i>Total</i>	<i>Porcentaje</i>
Retardo global del desarrollo	6	86%
Trastorno de déficit de atención e hiperactividad	2	33%
Epilepsia	2	33%
Retardo del lenguaje y lectográfico	2	33%
Parálisis cerebral espástica	1	14%
Trastorno del espectro autista	1	14%
Plagiocefalia	1	14%
Evento cerebral hemorrágico	1	14%

El sistema nervioso central fue el sistema que presento más involucro ya que se reportaron alteraciones en 6 de 7 pacientes (86%), las manifestaciones predominantes fueron retardo global del desarrollo (86%), trastorno de déficit de atención e hiperactividad (33%), retardo del lenguaje y lectográfico (33%) y epilepsia (33%), y otras como: plagiocefalia, parálisis cerebral espástica, trastorno del espectro autista, evento cerebral hemorrágico (tabla 1).

Las manifestaciones extracutáneas del sistema cardiovascular ocuparon el segundo lugar en frecuencia, ya que se reportan en 5 de 7 pacientes (71%), la más predominante fue la persistencia del conducto arterioso en cuatro pacientes, aunque también se reportaron comunicación interauricular, comunicación interventricular, miocardiopatía dilatada y flutter auricular (tabla 2).

Es relevante que la alteración más prevalente fue la persistencia del conducto arterioso en 4 de 7 pacientes (57%), tres de ellos requirieron de cierre por cateterismo cardiaco con Amplatzer y un paciente se reportó con cierre espontáneo.

Tabla 2. Manifestaciones extracutáneas del sistema cardiovascular de los pacientes con MP.		
<i>Manifestación</i>	<i>Total</i>	<i>Porcentaje</i>
Persistencia del conducto arterioso	4	57%
Comunicación interauricular	1	14%
Comunicación interventricular	1	14%
Miocardiopatía dilatada	1	14%
Flutter auricular	1	14%

Las manifestaciones oftalmológicas se reportaron en 3 de 7 pacientes (43%) con exoforia alternante, hiperpigmentación coroidea, pseudostrabismo, mielinización de capa de fibras nerviosas y miopía leve.

Por último, las manifestaciones musculoesqueléticas se reportaron en 2 de 7 pacientes (28%) con hallux valgus y pie equino varo bilateral.

En este estudio se analizaron a siete pacientes pediátricos con diagnóstico de MP del sistema de salud de Petróleos Mexicanos, reportándose alteraciones cromosómicas en sangre periférica y biopsia cutánea de piel oscura en tres de ellos (43%), dos detectados con cariotipo en sangre periférica y uno en cariotipo de piel oscura. Entre las alteraciones cromosómicas estructurales y numéricas reportadas destacan dos traslocaciones, dos trisomías y una tetrasomía (tabla 3).

Al momento de corte de este estudio sólo se realizó biopsia cutánea de piel oscura y piel clara en 4 de 7 pacientes (57%). De los tres pacientes restantes, uno perdió el seguimiento por el servicio de genética y actualmente no cuenta con acceso a los servicios de salud de PEMEX por haber alcanzado la mayoría de edad y los otros dos pacientes se encuentran en espera de toma de biopsia cutánea de piel clara y oscura por el Servicio de Dermatología del Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX, ya que su protocolo de estudio se inició recientemente.

Tabla 3. Información clínica y genética de los pacientes con MP y alteraciones cromosómicas en sangre periférica y piel oscura.

<i>Características</i>	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Género	Femenino	Femenino	Masculino
Edad	8 años	2 años	13 años
Patrón pigmentario	Líneas estrechas y en remolino (Tipo 1A)	En tablero de ajedrez (Tipo 2)	En tablero de ajedrez (Tipo 2)
Localización del patrón pigmentario	Tórax, abdomen y extremidades	Hemiabdomen izquierdo	Brazos, espalda y abdomen
Hiper / hipopigmentación	Combinado	Hiperpigmentación	Combinado
Cariotipo en sangre periférica	46,XX [50]	46,XX,t(6;20)(p21.3;p13.3) [30]	mos46,XY,rob(21;21)(q10;q10)+21 [49] /47,XY,rob(21;21)(q10;q10)+21x2 [1]
Cariotipo en piel oscura	mos47,XX,+12 [44] / 46,XX [6]	-	46,XY,rob(21;21)(q10;q10)+21 [50]
Cariotipo en piel clara	46,XX [50]	-	Sin crecimiento.
Microarreglos	-	Sin alteraciones detectables	-
Manifestaciones neurológicas	TDAH, retardo lectográfico	Crisis epilépticas, retardo global del desarrollo severo, evento cerebral hemorrágico, parálisis cerebral espástica.	-
Manifestaciones cardiovasculares	CIA, PCA (cierre por cateterismo cardíaco con Amplatzer)	PCA (cierre por cateterismo cardíaco con Amplatzer).	-
Manifestaciones oftalmológicas	Exoforia alternante, hiperpigmentación coroidea	-	Miopia leve
Manifestaciones musculoesqueléticas	Hallux valgus	-	-

TDAH – Trastorno de déficit de atención e hiperactividad. *CIA* – Comunicación interauricular. *PCA* – Persistencia del conducto arterioso.

DISCUSIÓN

El Mosaicismo Pigmentario ha ganado relevancia clínica en los últimos años, al ser evaluado como un signo clínico de alteraciones cromosómicas o génicas generalmente en mosaico, que pueden afectar al sistema nervioso central, cardiovascular, musculoesquelético y oftalmológico en la mayoría de los pacientes.

Existió un predominio de MP en el sexo femenino, lo que difiere de lo reportado por la mayoría de los estudios donde no se observa predominio de sexo. Es importante mencionar que en una revisión realizada por Chamil et al., 2023, el MP se identifica con mayor frecuencia en las mujeres, con una relación entre sexo femenino y masculino 2.5:1.

Se ha descrito que hasta el 4% de los pacientes pueden presentar familiares de primer grado con MP, sin embargo, en esta serie no encontramos casos familiares.

El tipo de pigmentación predominante fue la hiperpigmentación en el 71% y una combinación de hiper/hipopigmentación en el 29%. Es destacable, ya que para encontrar un tipo de pigmentación combinado se requieren al menos 3 líneas celulares pigmentarias diferentes. Otras series de casos reportan un predominio del patrón de hiperpigmentación y, en segundo lugar, de hipopigmentación, aunque este último se detecta en edades mayores; esto podría deberse a que en pacientes caucásicos un patrón hipopigmentado puede ser más difícil de identificar en los primeros años de vida, y, en patrones combinados, la diferenciación entre piel clara e hipopigmentada es más difícil de realizar si no se utiliza instrumentos como la lámpara de Wood. En otro estudio con pacientes mexicanos, un patrón combinado (hiperpigmentación e hipopigmentación) se reporta hasta en el 38% de los pacientes (Salas-Labadía et al., 2019).

A nivel mundial, se reportan alteraciones cromosómicas en análisis citogenéticos en el 42% de los pacientes (Kromann et al., 2018). En un artículo de revisión realizado por Thapa et al., 2008 se describe que las alteraciones cromosómicas son variadas, incluyendo tetrasomías, triploidías, trisomías, monosomías y anormalidades estructurales en los cromosomas sexuales y traslocaciones del cromosoma X. En esta serie, encontramos alteraciones citogenéticas en el 43% de los pacientes. Dos pacientes se detectaron con reporte citogenético alterado en cariotipo de sangre periférica y uno en cariotipo de fibroblastos de piel oscura; esto es relevante, ya que la combinación de cariotipos en sangre periférica y en fibroblastos de piel clara y piel oscura puede potenciar la detección de alteraciones cromosómicas en pacientes con MP, aunque no siempre lo pueden explicar.

Las manifestaciones clínicas extracutáneas cobran gran relevancia ya que todos los pacientes presentaron afectación de uno o más sistemas. Por una parte, concordamos con otros estudios en que el sistema más afectado es el sistema nervioso central con prevalencias del 84 al 90% (Salas-Labadía et al., 2019; Chamil at al., 2023); sin embargo, Pagani et al., 2022, en un centro dermatológico, reportan que las manifestaciones neurológicas sólo se presentaron en 14.8% (22 de 149 pacientes), y que el tipo de pigmentación combinado (hiper/hipopigmentación) presentaba mayor riesgo de alteraciones a nivel neurológico; sin embargo, en dicho estudio la evaluación por neurología pediátrica no fue realizada en los pacientes con MP, lo que podría representar un sesgo para la identificación de manifestaciones neurológicas por omisión.

En este análisis, el segundo sistema más afectado es el cardiovascular en el 71% de los pacientes, lo que difiere de lo reportado en otras series de casos donde la detección de defectos cardíacos

es un hallazgo ocasional. Esto indica que el tamizaje cardiológico y la valoración por cardiología pediátrica son fundamentales y deben realizarse en todo paciente que se refiera por mosaicismo pigmentario.

Schaffer et al., 2022 determina que el tratamiento del mosaicismo pigmentario implica una anamnesis y un examen físico exhaustivos para evaluar hallazgos cutáneos adicionales (que pueden sugerir un diagnóstico alternativo) y manifestaciones extracutáneas, con una evaluación adicional dirigida por cualquier hallazgo anormal y un seguimiento del desarrollo neurológico. En este estudio se incluyeron pacientes que fueron evaluados por los servicios de Genética, Dermatología, Neurología Pediátrica, Cardiología Pediátrica, Oftalmología y Ortopedia Pediátrica, con seguimiento en cada servicio de manera periódica si el paciente lo requería.

CONCLUSIONES

Los resultados sugieren que el Mosaicismo Pigmentario es un signo clínico que se debe reconocer con mayor frecuencia y que requiere de un abordaje particular, con una evaluación integral y seguimiento continuo, involucrando a diversos especialistas como genetistas, dermatólogos, cardiólogos pediátricos, neurólogos pediátricos, oftalmólogos y ortopedistas pediátricos. Se destaca la importancia del tamizaje cardiológico dado que las manifestaciones cardiovasculares pueden tener implicaciones significativas en el manejo clínico de los pacientes. Además, se resalta la necesidad de una cuidadosa evaluación multidisciplinaria para una atención completa y efectiva del paciente.

ANEXOS



Anexo 1. Paciente con MP con patrón en tablero de ajedrez (Tipo 2), se observa separación de la línea media a nivel abdominal y bandas gruesas hiperpigmentadas que alternan con piel clara.



Anexo 2. Paciente con MP con patrón de líneas estrechas (tipo 1a) e hiperpigmentación lineal en extremidad inferior izquierda.



Anexo 4. Paciente con MP con patrón de líneas estrechas (tipo 1a), líneas hiperpigmentadas en forma de S en la cara lateral del tronco.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kromann AB, Ousager LB, Ali IKM, Aydemir N, Bygum A (2018) Pigmentary mosaicism: a review of original literature and recommendations for future handling. *Orphanet J Rare Dis* 13:39. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0778-6>
2. Salas-Labadia C, Gomez-Carmona S, Cruz-Alcivar R, MartinezAnaya D, Del Castillo-Ruiz V, Duran-McKinster C, Ulloa-Aviles V, Yokoyama-Rebollar E, Ruiz-Herrera A, Navarrete-Meneses P, Lieberman-Hernandez E, Gonzalez-Del Angel A, CervantesBarragan D, Villarroel-Cortes C, Reyes-Leon A, Suarez-Perez D, Pedraza-Melendez A, Gonzalez-Orsuna A, Perez-Vera P (2019) Genetic and clinical characterization of 73 Pigmentary Mosaicism patients: revealing the genetic basis of clinical manifestations. *Orphanet J Rare Dis* 14:259. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1208-0>
3. Saida, K., Chong, P. F., Yamaguchi, A., Saito, N., Ikehara, H., Koshimizu, E., Miyata, R., Ishiko, A., Nakamura, K., Ohnishi, H., Fujioka, K., Sakakibara, T., Asada, H., Ogawa, K., Kudo, K., Ohashi, E., Kawai, M., Abe, Y., Tsuchida, N., Uchiyama, Y., ... Matsumoto, N. (2022). Monogenic causes of pigmentary mosaicism. *Human genetics*, 141(11), 1771–1784. <https://doi.org/10.1007/s00439-022-02437-w>
4. Pagani, K., Plumptre, I., Amin, S., Lal, K., Wiss, K., & Belazarian, L. (2023). Low rates of neurological abnormalities in patients with pigmentary mosaicism: A retrospective cohort study from a tertiary dermatology center. *Pediatric dermatology*, 40(3), 446–451. <https://doi.org/10.1111/pde.15276>
5. Schaffer J. V. (2022). Pigmentary mosaicism. *Clinics in dermatology*, 40(4), 322–338. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2022.02.005>
6. Martínez-Hernández, A., Martínez-Anaya, D., Durán-McKinster, C. et al. Pigmentary mosaicism as a recurrent clinical manifestation in three new patients with mosaic trisomy 12 diagnosed postnatally: cases report and literature review. *BMC Med Genomics* 15, 224 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12920-022-01382-x>

7. Thapa R. (2008). Pigmentary mosaicism: an update. *Indian journal of dermatology*, 53(2), 96–97. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.41658>
8. Chamli A, Litaïem N. Hypomelanosis of Ito. [Updated 2023 Jun 20]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538268/>
9. Taibjee, S. M., Bennett, D. C., & Moss, C. (2004). Abnormal pigmentation in hypomelanosis of Ito and pigmentary mosaicism: the role of pigmentary genes. *The British journal of dermatology*, 151(2), 269–282. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2004.06057.x>
10. Pigmentary mosaicism. (2020). *Pediatric dermatology*, 37(1), 197–198. <https://doi.org/10.1111/pde.14106>
11. Carmignac, V., Mignot, C., Blanchard, E., Kuentz, P., Aubriot-Lorton, M. H., Parker, V. E. R., Sorlin, A., Fraïtag, S., Courcet, J. B., Duffourd, Y., Rodriguez, D., Knox, R. G., Polubothu, S., Boland, A., Olasso, R., Delepine, M., Darmency, V., Riachi, M., Quelin, C., Rollier, P., ... Vabres, P. (2021). Clinical spectrum of MTOR-related hypomelanosis of Ito with neurodevelopmental abnormalities. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 23(8), 1484–1491. <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01161-6>