

Yazmin Hernández-Castañeda^{1a}, Daniela Juárez-Melchor^{1b}, Aurea Vera-Loaiza^{1c}, Alan Alberto Pérez-Arzola^{1d}, Israel Enrique Crisanto-López^{1e}, Pablo Omar Rodríguez-Hurtado^{1f}

Resumen

Introducción: los síndromes neurocutáneos son un grupo de enfermedades genéticas que afectan la piel, los ojos y los sistemas nervioso central y periférico. Dentro de estos se incluyen: neurofibromatosis tipo 1 (NF1), esclerosis tuberosa (ET), enfermedad de Von-Hippel Lindau, neurofibromatosis tipo 2 (NF2), ataxia telangiectasia (AT) e hipomelanosis de Ito.

Objetivo: caracterizar las manifestaciones clínicas más frecuentes en síndromes neurocutáneos.

Material y métodos: se realizó un estudio descriptivo, observacional, transversal y ambivalente en el servicio de Genética del Hospital General de Zona No. 20. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de algún síndrome neurocutáneo, de cualquier edad y que aceptaron participar en el estudio.

Resultados: se revisaron 39 pacientes, 21 pacientes (53.8%) eran mujeres y 18 (46.2%) hombres. La mediana de edad de los pacientes fue de 12 años, con un rango intercuartil (percentiles 25-75) de 6 y 17 años, respectivamente. Los síndromes neurocutáneos más frecuentes fueron: NF1 (62%) y ET (18%). Todos los pacientes presentaron manifestación cutánea y 16 pacientes (42.1%) presentaron, por lo menos, una manifestación neurológica.

Conclusiones: la interpretación oportuna de los cambios cutáneos como lesiones primarias se convierte en un valioso instrumento para la identificación temprana de alguna alteración neurológica; de igual forma, la búsqueda de cambios cutáneos debe realizarse en todo paciente en estudio inicial por manifestaciones neurológicas.

Abstract

Background: Neurocutaneous syndromes are a group of genetic diseases that affect the skin, eyes, central and peripheral nervous systems. They include Neurofibromatosis type 1 (NF1), Tuberous sclerosis (TS), Von-Hippel Lindau disease, Neurofibromatosis type 2 (NF2), Ataxia Telangiectasia (AT) and Hypomelanosis of Ito.

Objective: To characterize the most frequent clinical manifestations in Neurocutaneous syndromes.

Material and methods: A descriptive, observational, cross-sectional and ambivalent study was carried out in the Genetics service of the General Hospital of Zone No. 20. Patients diagnosed with any neurocutaneous syndrome of any age were included and agreed to participate in the study.

Results: Thirty-nine patients were reviewed, 21 patients (53.8%) were women and 18 (46.2%) were men. The median age of the patients was 12 years, with an interquartile range (25th-75th percentiles) of 6 and 17 years, respectively. The most frequent neurocutaneous syndromes were NF1 (62%) and ET (18%). All patients presented cutaneous manifestations, and 16 patients (42.1%) presented at least one neurological manifestation.

Conclusions: The timely interpretation of skin changes as primary lesions becomes a valuable instrument for the early identification of any neurological alteration; likewise, the search for skin changes should be carried out in all patients undergoing initial study for neurological manifestations.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona No. 20, Servicio de Genética Médica. Puebla, Puebla, México

ORCID: 0000-0003-1535-4760^a, 0000-0001-9060-7241^b, 0000-0002-7834-3404^c, 0000-0002-5984-3227^d, 0000-0002-9448-9497^e, 0000-0002-5559-5393^f

Palabras clave

Síndromes Neurocutáneos
Neurofibromatosis
Manchas Café con Leche

Keywords

Neurocutaneous Syndromes
Neurofibromatoses
Cafe-Au-Lait Spots

Fecha de recibido: 02/09/2024

Fecha de aceptado: 04/12/2024

Comunicación con:

Daniela Juárez Melchor

 aleinad_juarez@hotmail.com

 222 4349 759

Cómo citar este artículo: Hernández-Castañeda Y, Juárez-Melchor D, Vera-Loaiza A *et al.* Caracterización clínica de pacientes con síndrome neurocutáneo. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2025;63(2):e6419. doi: 10.5281/zenodo.14616948

Introducción

Los síndromes neurocutáneos son un grupo heterogéneo de enfermedades genéticas que ocurren debido a defectos en el desarrollo de las estructuras ectodérmicas, como el sistema nervioso, la piel y la retina.^{1,2} Dentro de estos se incluyen la neurofibromatosis tipo 1 (NF1), la esclerosis tuberosa (ET), la enfermedad de Von-Hippel Lindau, la neurofibromatosis tipo 2 (NF2), la ataxia telangiectasia (AT) y la hipomelanosis de Ito.³

La NF1 representa más del 96% de los casos y tiene una prevalencia estimada de 1 de cada 3,000 individuos. La NF2 representa 1 de cada 10,000 a 60,000 nacimientos. Se estima que la ET afecta a 1 de cada 6,000 a 9,000 nacimientos.⁴ La AT tiene una frecuencia de 1:100,000 a 1:40,000 y la Hipomelanosis de Ito afecta a 1 de cada 820,000 en la población general.⁵

La ET es una enfermedad autosómica dominante. Los genes involucrados son *TSC1* (9q34), que codifica la hamartina, y *TSC2* (16p13), que codifica la tuberina.⁶ La inactivación de uno de los genes *TSC* da como resultado la hiperactivación de la vía mTOR y el desarrollo de tumores en múltiples sistemas, incluidos la piel, el cerebro, los ojos, el corazón y los riñones.⁷ Las manifestaciones cutáneas incluyen máculas hipomelanóticas, angiofibromas, placas fibrosas cefálicas, fibromas ungueales, lesiones en confeti, fosas del esmalte dental y fibromas intraorales.⁸

La NF1 es causada por variantes de pérdida de función en el gen supresor de tumor *NF1*, ubicado en el cromosoma 17q11.2, y codifica para la neurofibromina, una proteína activadora de la Ras-guanosina trifosfatasa (GTPasa).⁹ Las manifestaciones clínicas incluyen múltiples máculas *café con leche*, nódulos de Lisch, neurofibromas cutáneos o subcutáneos, neurofibromas plexiformes y complicaciones neoplásicas como tumor maligno de la vaina del nervio periférico, glioma óptico, leucemia y cáncer de mama.¹⁰ Tiene una penetrancia en la edad adulta del 100%, pero muchas de las características dependen de la edad, con una marcada expresividad variable.¹¹

La NF2 se caracteriza por schwannomas vestibulares bilaterales y placas cutáneas presentes al nacer.¹² Es causada por variantes patogénicas en el gen *NF2*, lo que origina la pérdida de función de la proteína supresora de tumores, merlina.¹³ La edad promedio de aparición es de 18 a 24 años. Además, desarrollan múltiples meningiomas y ependimomas.¹⁴ Las variantes patogénicas de la NF2 tienen una penetrancia cercana al 100%.¹⁵

La AT es causada por variantes en el gen *ATM* (11q22.3), responsable de la reparación aberrante de las roturas del

ADN de doble cadena.¹⁶ Los síntomas característicos suelen aparecer en la infancia temprana.¹⁷ Se caracteriza por ataxia cerebelosa progresiva, telangiectasia oculocutánea, inmunodeficiencia, radiosensibilidad y predisposición al cáncer.¹⁸

La hipomelanosis de Ito se caracteriza por la presencia de lesiones cutáneas hipopigmentadas siguiendo las líneas de Blaschko.¹⁹ Se asocia con epilepsia de difícil control, discapacidad intelectual, autismo, malformaciones oculares, del sistema musculoesquelético y del aparato genitourinario.²⁰

El objetivo de este estudio es describir las manifestaciones clínicas presentes en los pacientes con algún síndrome neurocutáneo.

Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, transversal, ambielectivo y homodémico durante 12 meses en el departamento de genética de un hospital de segundo nivel de atención. El estudio fue sometido a revisión por parte del comité de ética del instituto, con la subsecuente aprobación y número de registro R-2023-2108-019. Participaron 39 pacientes con síndromes neurocutáneos de cualquier edad. Los criterios de inclusión fueron: pacientes que cumplieran con diagnóstico clínico de algún síndrome neurocutáneo y que fueran pacientes del servicio de Genética Médica del Hospital General de Zona No. 20 del IMSS, Puebla. A los pacientes que aceptaron participar se les entregó el consentimiento informado por escrito. En caso de ser niños, también se les otorgó el asentimiento informado. Finalmente, se recolectaron los datos a través de la exploración física y anamnesis. Para el análisis de datos se utilizó el paquete estadístico SPSS, versión 25.0. Se aplicó la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov. Se obtuvo la mediana y el rango intercuartil para la edad, ya que presentó distribución libre, así como frecuencia y porcentaje para las variables cualitativas.

Resultados

En un total de 39 pacientes con diagnóstico de algún síndrome neurocutáneo, 21 (53.8%) eran mujeres y 18 (46.2%) eran hombres. La mediana de edad de los pacientes fue de 12 años, con un rango intercuartil (percentiles 25-75) de 6 y 17 años, respectivamente. Los participantes mostraron edades entre los 11 y 17 años en un 35%, siendo este rango de edad mayor que los encontrados en edades comprendidas entre los 6 y 10 años (17.9%). En orden de frecuencia, las edades comprendidas entre los 0 y 5 años

y mayores de 18 años se encontraron en un 23.1%. Se observó una mayor frecuencia en NF1 con un porcentaje de 62% del total, seguido de un 18% para ET. El síndrome neurocutáneo menos frecuente fue NF2, con un 5% del total.

El 100% de los pacientes presentaron manifestaciones cutáneas, siendo las tres más frecuentes las manchas café con leche, las efélides y las máculas hipocrómicas (cuadro I).

Del total de pacientes, 16 (42.1%) presentaron, por lo menos, una manifestación neurológica, siendo la más frecuente las crisis convulsivas, seguidas de la discapacidad intelectual (cuadro II).

Mientras que 18 pacientes (46.2%) manifestaron síntomas cutáneos y neurológicos, 17 pacientes (43.5%) presentaron otras manifestaciones diferentes a las neurológicas y cutáneas (cuadro III).

Discusión

Los síndromes neurocutáneos son un grupo heterogéneo de trastornos genéticos caracterizados por anomalías de la piel y del sistema nervioso, debido a su origen embriológico común. Se asocian con un mayor riesgo de desarrollo de tumores con un mayor riesgo de transformación maligna.²¹

Cuadro I Frecuencia de manifestaciones cutáneas en pacientes estudiados

Manifestaciones cutáneas	Número de pacientes	Porcentaje
Manchas <i>café con leche</i>	25	64%
Efélides	20	51%
Máculas hipocrómicas	13	33%
Neurofibromas subcutáneos	8	21%
Neurofibromas cutáneos	6	15%
Lesiones en confeti	5	13%
Angiofibromas faciales	4	10%
Nevo epidérmico	4	10%
Fibromas ungueales	4	10%
Melanomas	3	8%
Placa Shagreen	3	8%
Hemangiomas	2	5%
Fibromas gingivales	2	5%
Nevo de Ota	2	5%
Placa cefálica	2	5%
Queratosis seborreica	2	5%
Neurofibroma plexiforme	1	3%
Ictiosis	1	3%
Telangiectasias oculares	1	3%

Cuadro II Frecuencia de manifestaciones neurológicas en pacientes estudiados

Manifestaciones neurológicas	Número de pacientes	Porcentaje
Crisis convulsiva	10	26%
Discapacidad intelectual	9	23%
Disartria	5	13%
Nódulos subependimarios	4	10%
Túberes corticales	4	10%
TDAH	4	10%
Schwannomas	2	6%
Ataxia	1	3%
Astrocitoma de células gigantes	1	3%
Meningiomas	1	3%

Los dos tipos más comunes de síndromes neurocutáneos, por orden de frecuencia, fueron la NF1 y la ET, con un 62% y un 18%, respectivamente, lo cual es esperado en base a las prevalencias reportadas, siendo la NF1 la más prevalente seguida de la ET.⁴

La mediana de edad de los pacientes fue de 12 años, con un rango intercuartil de 6 a 17 años, siendo el rango de edad más frecuente entre los 11 y 17 años, que corresponde al 35.9 % del total de la población. En comparación con reportes en la literatura, en donde en la edad pediátrica es más común identificar y hacer diagnóstico clínico,²² en nuestro estudio la edad de diagnóstico fue en la etapa de adolescencia.

Las alteraciones cutáneas, especialmente las lesiones pigmentarias, aparecen de forma muy precoz, lo que en muchos casos permite levantar la sospecha clínica para el diagnóstico. Las manifestaciones cutáneas que se presentaron con mayor frecuencia en los pacientes estudiados fueron las manchas café con leche, las efélides y las máculas hipocrómicas. Con la detección temprana

Cuadro III Frecuencia de otras manifestaciones en pacientes estudiados

Otras manifestaciones	Número de pacientes	Porcentaje
Nódulos de Lisch	5	13%
Escoliosis	5	13%
Talla baja	4	10%
Rabdomioma cardíaco	4	10%
Glioma óptico	3	8%
Pits dentales	3	8%
Quistes renales	3	8%
Ectasia renal	2	5%
Hipoacusia	2	5%

es posible instaurar rápidamente terapias y reducir la morbilidad del paciente.²³ Un estudio realizado en el Hospital Universitario de Soba, en Sudán, incluyó a 50 pacientes cuya edad oscilaba entre los 6 meses y los 15 años, que asistían a la clínica de neurología pediátrica y que contaban con diagnósticos de algún síndrome neurocutáneo. Dicho estudio reveló que las manifestaciones cutáneas son la segunda presentación clínica más común, después de las convulsiones.²⁴

Sánchez Marco *et al.*, en 2021, revisaron un total de 128 pacientes afectados por NF1 en el Hospital Infantil Universitario Miguel Servet en España, donde recopilaron datos sobre síntomas neurológicos, concluyendo que las complicaciones neurológicas representan uno de los hallazgos más frecuentes. La macrocefalia constituyó el hallazgo más frecuente y de predominio en varones (37.5%), y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad se encontró en el 28.9% de los casos.²⁵ En el presente estudio, la presentación más común de alteraciones al sistema nervioso central fueron las crisis convulsivas y la discapacidad intelectual. Estas variaciones entre los estudios con respecto a las presentaciones neurológicas pueden deberse a que en nuestro estudio se incluyeron varios síndromes neurocutáneos y no solamente NF1.

En un estudio descriptivo realizado en el Hospital Clínico San Borja-Arriarán, en Santiago, Chile, se registraron 42 pacientes pediátricos con diagnóstico de ET, obteniendo que las manifestaciones iniciales más frecuentes fueron las crisis convulsivas, y los síntomas comenzaron antes de los 6 meses de edad (73.8%), y todos los pacientes presentaban manifestaciones dermatológicas.²⁶ De manera similar, en nuestro estudio, todos los pacientes presentaron alguna manifestación dermatológica.

Considerando las manifestaciones clínicas diferentes a las neurológicas y a las cutáneas, las más frecuentes en conjunto fueron los tumores, destacando el número de casos con rabdomioma cardíaco y glioma óptico. Al considerar todas las manifestaciones neurológicas, dermatológicas y otras, se obtuvo que 14 pacientes (36.8%) presentaron algún tipo de tumor. En un estudio de cohorte poblacional en Suecia, evaluaron la asociación entre diferentes síndromes neurocutáneos y el riesgo de cáncer infantil en niños entre 9.7 a 20 años, observándose un mayor riesgo de tumores del sistema nervioso central, leucemias y linfomas en niños con ataxia-telangiectasia.²⁷

Conclusiones

Los síndromes neurocutáneos presentan una amplia expresividad variable. En nuestro estudio, todos los pacientes presentaron al menos una manifestación cutánea y casi la mitad (42.1%) presentó alguna manifestación neurológica. Por lo tanto, la interpretación oportuna de los cambios cutáneos como lesiones primarias se convierte en un valioso instrumento para la identificación temprana de alguna alteración neurológica. De igual forma, la exploración física completa dirigida en busca de cambios cutáneos debe realizarse en todo paciente en estudio inicial por manifestaciones neurológicas. La búsqueda intencionada de otras alteraciones diferentes de las neurológicas y las cutáneas debe realizarse con la finalidad de contar con un mayor número de características clínicas que apoyen el diagnóstico, y su identificación permite la prevención de complicaciones asociadas.

El diagnóstico precoz de los síndromes neurocutáneos es muy importante, ya que permite un seguimiento adecuado del paciente y el asesoramiento genético oportuno a las familias. Este estudio tiene la fortaleza de mostrarnos el comportamiento clínico de los principales síndromes neurocutáneos en una muestra de la población mexicana. Tiene la debilidad de no contar con estudios moleculares que nos permitan conocer las variantes causales, ya que el diagnóstico de los pacientes se realizó mediante criterios clínicos diagnósticos avalados internacionalmente. Sin embargo, esto nos abre un campo de oportunidad para realizar en un futuro estudios similares con mejoras, entre estas contar con estudios moleculares de cada uno de los pacientes, permitiendo realizar una correlación fenotipo-genotipo en busca de variables que se asocien más a un fenotipo de predominio cutáneo o neurológico.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer a todos los pacientes y familiares que contribuyeron a este estudio.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Ruggieri M, Gentile AE, Ferrara V, et al. Neurocutaneous syndromes in art and antiquities. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2021; 187(2):224-234. doi: 10.1002/ajmg.c.31917.
2. Iyer RR, Strahle JM, Groves ML. Neurosurgical Considerations of Neurocutaneous Syndromes. *Neurosurg Clin N Am.* 2022; 33(1):81-9. doi: 10.1016/j.nec.2021.09.013.

3. Silva YB, Gil M, Chaviano-de León M, et al. Síndromes neurocutáneos y leucemia linfocítica aguda: a propósito de un caso. *Rev Cuba Hematol Inmunol Hemoter*. 2021;37(1):1-7. Disponible en: <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1156>
4. Tolliver S, Smith ZI, Silverberg N. The genetics and diagnosis of pediatric Neurocutaneous disorders: Neurofibromatosis and tuberous sclerosis complex. *Clin Dermatol*. 2022;40(4):374-382. doi: 10.1016/j.clindermatol.2022.02.010
5. Barros FS, Marussi VHR, Amaral LLF, et al. The Rare Neurocutaneous Disorders: Update on Clinical, Molecular, and Neuroimaging Features. *Top Magn Reson Imaging*. 2018;27(6):433-62. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30516694/#:~:text=doi%3A%2010.1097/RMR.000000000000185>.
6. Gómez MT, Vargas JA. Esclerosis tuberosa. *Rev Méd Sinerg (San José En línea)*. 2019;4(3):21-37. doi: 10.31434/rms.v4i3.182.
7. Salussolia CL, Klonowska K, Kwiatkowski DJ, et al. Genetic Etiologies, Diagnosis, and Treatment of Tuberous Sclerosis Complex. *Annu Rev Genomics Human Genet*. 2019; 20:217-240. doi: 10.1146/annurev-genom-083118-015354.
8. Cascarino M, Leclerc-Mercier S. Histological Patterns of Skin Lesions in Tuberous Sclerosis Complex: A Panorama. *Dermatopathology (Basel)*. 2021;8(3):236-252. doi: 10.3390/dermatopathology8030029.
9. Koster R, Brandão RD, Tserpeli D, et al. Pathogenic neurofibromatosis type 1 (NF1) RNA splicing resolved by targeted RNAseq. *NPJ Genom Med*. 2021; 6(1):95-104. doi: 10.1038/s41525-021-00258-w
10. Wang W, Wei CJ, Cui XW et al. Impacts of NF1 Gene Mutations and Genetic Modifiers in Neurofibromatosis Type 1. *Front Neurol*. 2021;12:1-12. doi: 10.3389/fneur.2021.704639
11. Napolitano F, Dell'Aquila M, Terracciano C, et al. Genotype-Phenotype Correlations in Neurofibromatosis Type 1: Identification of Novel and Recurrent NF1 Gene Variants and Correlations with Neurocognitive Phenotype. *Genes (Basel)*. 2022;13(7):1130. doi: 10.3390/genes13071130
12. Tiwari R, Singh AK. Neurofibromatosis Type 2 Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470350/>
13. Bachir S, Shah S, Shapiro S, et al. Neurofibromatosis Type 2 (NF2) and the Implications for Vestibular Schwannoma and Meningioma Pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(2):690. doi: 10.3390/ijms22020690.
14. Tamura R. Current Understanding of Neurofibromatosis Type 1, 2, and Schwannomatosis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11):5850. doi: 10.3390/ijms22115850
15. Coy S, Rashid R, Stemmer-Rachamimov A, et al. An update on the CNS manifestations of neurofibromatosis type 2. *Acta Neuropathol*. 2019;139(4):643-65. doi:10.1007/s00401-019-02029-5
16. Riboldi GM, Samanta D, Frucht S. Ataxia Telangiectasia [Internet]. *PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020*. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519542/>
17. Martínez-Córdoba N, Espinosa-García E, Martínez-Córdoba N. Ataxia telangiectasia: a diagnostic challenge. case report. *Case reports*. 202 6(2):109-17. Disponible en: doi:10.15446/cr.v6n2.83219
18. Amirifar P, Ranjouri MR, Lavin M, et al. Ataxia-telangiectasia: epidemiology, pathogenesis, clinical phenotype, diagnosis, prognosis and management. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2020 Oct 15;1-13. doi: 10.1080/1744666X.2020.1810570
19. Arora V, Tandon R, Dua-Puri R et al. Hypomelanosis of Ito. *Indian Journal of Pediatrics*. 2022 Jun 22; 89(11):1117-9. doi: 10.1007/s12098-022-04208-x
20. Zamudio-Martínez G, Zamudio-Martínez A, Hernández-Arriaga P, et al. Mosaicismo pigmentario del tipo hipomelanosis de Ito con hemimegalencefalia. *Acta Pediatr Mex*. 2019 ;40(4):217-222. doi: 10.18233/APM40No4pp217-2221853
21. Taccone M, Rutka, J. Neurocutaneous Syndromes. *Oncology of CNS Tumors*, 389-424. doi: 10.1007/978-3-030-04152-6_19
22. Kaur S, Kaur S, Goraya J. Spectrum of Neurocutaneous Syndromes in Children in Neurology Practice. *Journal of Pediatric Neurology*. 2017 Aug 24;16(04):217-21. doi: 10.1055/s-0037-1606335
23. Nino K, Gutmann DH. The management of neurofibromatosis type 1 (NF1) in children and adolescents. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2024 Feb 27;24(4):409-20. doi: 10.1080/14737175.2024.2324117
24. Oshi MAM, Alrhman AA, Mardi TG. Clinical Presentations and Pattern of Neurocutaneous Syndromes among Sudanese Children Attending Outpatient Clinic of Soba University Hospital, 2015. *International Journal of Medical Research & Health Sciences*. 2018;22(5):128-35.
25. Sánchez-Marco SB, López-Pisón J, et al. Neurological manifestations of neurofibromatosis type 1: our experience. *Neurología (English Edition)*. 2021. doi: 10.1016/j.nrleng.2019.05.008.
26. Rubilar C, López F, Troncoso M, et al. Estudio clínico genético en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa. *Revista chilena de pediatría*. 2017;88(1):41-9. doi: 10.51581/rccm.v24i1.346
27. Kampitsi CE, Nordgren A, Mogensen H, et al. Neurocutaneous Syndromes, Perinatal Factors, and the Risk of Childhood Cancer in Sweden. *JAMA Netw Open*. 2023;6(7):e2325482. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.25482.