
Multimed 2025; 29: e2670

Artículo original

Propuesta de modificación de los criterios diagnósticos de neurofibromatosis tipo 1

Proposal of modification of the diagnostic approaches de neurofibromatosis
type 1

Proposta de modificação dos critérios diagnósticos para neurofibromatose
tipo 1

Yordania Velázquez Ávila^{1*}  <https://orcid.org/0000-0002-2846-3432>

Teresa Petra Rodríguez Torres¹  <https://orcid.org/0000-0001-7171-1801>

Lisdany Rodríguez Carbonell¹  <https://orcid.org/0000-0001-8638-3660>

Orendys Feria Rosales¹  <https://orcid.org/0000-0002-1796-8574>

Yasaris López Toranzo^{II}  <https://orcid.org/0000-0003-0318-4127>

^I Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas. Hospital Pediátrico Provincial Docente Mártires de Las Tunas. Las Tunas, Cuba.

^{II} Hospital Provincial General Docente Dr. Ernesto Guevara de la Serna. Las Tunas, Cuba.

* Autor para correspondencia: yordaniacuba@gmail.com

RESUMEN

De los pacientes con síndrome de Legius, el 2 % cumplen los criterios diagnósticos de neurofibromatosis tipo 1 ya que presentan mácula café con leche y signo de Crowe, esto hace indistinguibles las dos enfermedades. El objetivo del estudio fue evaluar la propuesta



de modificación de los criterios diagnósticos de neurofibromatosis tipo 1. Se realizó en Las Tunas, un estudio cuasi-experimental. Mediante la variante Delphi del método de expertos, se diseñó la propuesta de modificación de los criterios diagnósticos de la neurofibromatosis tipo 1. La muestra correspondió con 119 pacientes que cumplen los criterios de la neurofibromatosis tipo 1. Se realizó estudio genético molecular para neurofibromatosis tipo 1 a aquellos que cumplían solo con la presencia de máculas café con leche y signo de Crowe. Cuando el examen molecular resultó negativo, se consideró el diagnóstico de síndrome de Legius. Se estudió proporción de pacientes según las manifestaciones, índice de positividad, test exacto de Fisher y corrección ajustada de Yates con $p \leq 0.05$ y para determinar el grado de acuerdo entre criterios actuales y los criterios modificados se determinó el índice Kappa de Cohen. La mayoría de los pacientes que solo presentaban máculas cafés con leche asociado al signo de Crowe sin otras manifestaciones, resultaron negativos al estudio genético molecular para neurofibromatosis 1, fueron diagnosticados como síndrome de Legius. Al evaluar la efectividad de los criterios modificados propuestos se determinó que permiten realizar el diagnóstico de neurofibromatosis tipo 1 con un 95 % de confiabilidad, y se evita el error diagnóstico con el síndrome de Legius.

Palabras claves: Genodermatosis; Genética Médica; Neurofibromatosis; Síndrome de Legius.

ABSTRACT

Of the patients with Legius syndrome, 2 % completes the diagnostic approaches of neurofibromatosis type since 1 they present brown stain with milk and sign of Crowe, this makes indistinguishable the two diseases. The objective of the study was to evaluate the proposal of modification of the diagnostic approaches of neurofibromatosis type 1. Was carried out in The Tunas, a quasi-experimental study. By means of the varying Delphi of the method of experts, the proposal of modification of the diagnostic approaches of the neurofibromatosis type 1 were designed. The sample corresponded with 119 patients that



complete the approaches of the neurofibromatosis type 1. Was carried out molecular genetic study for neurofibromatosis type 1 to those that completed alone with the brown presence of stains with milk and sign of Crowe. When the molecular exam was negative, it was considered the diagnosis of Legius syndrome. Proportion was studied of patient according to the manifestations, positivity index, exact test of Fisher and adjusted correction of Yachts with $p \leq 0.05$ and to determine the agreement grade between current approaches and the modified approaches the index Kappa of Cohen it was determined. Most of the patients that alone they presented brown stains with milk associated to the sign of Crowe without other manifestations, they were negative to the molecular genetic study for neurofibromatosis 1, they were diagnosed as Legius syndrome. When evaluating the effectiveness of the proposed modified approaches it was determined that they allow to carry out the diagnosis of neurofibromatosis type 1 with 95 % of dependability, avoiding the error diagnoses with the Legius syndrome.

Keywords: Genodermatoses; Medical genetics; Neurofibromatosis; Legius syndrome.

RESUMO

Dos pacientes com síndrome de Legius, 2 % preenchem os critérios diagnósticos para neurofibromatose tipo 1, pois apresentam mácula café com leite e sinal de Crowe, o que torna as duas doenças indistinguíveis. O objetivo do estudo foi avaliar a proposta de modificação dos critérios diagnósticos para neurofibromatose tipo 1. Um estudo quase-experimental foi realizado em Las Tunas. Utilizando a variante Delphi do método especialista, foi elaborada a proposta de modificação dos critérios diagnósticos para neurofibromatose tipo 1. A amostra correspondeu a 119 pacientes que preencheram os critérios para neurofibromatose tipo 1. O estudo genético molecular para neurofibromatose tipo 1 foi realizado naqueles que atendiam apenas à presença de máculas café-com-leite e sinal de Crowe. Quando o exame molecular foi negativo, o diagnóstico de síndrome de Legius foi considerado. Foram estudadas a proporção de pacientes de acordo



com as manifestações, índice de positividade, teste exato de Fisher e correção de Yates ajustada com $p \leq 0,05$ e, para determinar o grau de concordância entre os critérios atuais e os critérios modificados, determinou-se o índice Kappa de Cohen. A maioria dos pacientes que apresentavam apenas máculas marrons e lácteas associadas ao sinal de Crowe sem outras manifestações, eram negativas para o estudo genético molecular para neurofibromatose 1, foram diagnosticadas como síndrome de Legius. Ao avaliar a eficácia dos critérios modificados propostos, determinou-se que eles permitem o diagnóstico de neurofibromatose tipo 1 com 95 % de confiabilidade, e o erro diagnóstico com síndrome de Legius é evitado.

Palavras-chave: Genodermatose; Genética Médica; Neurofibromatose; Síndrome de Legius.

Recibido: 3/03/2024

Aprobado: 5/03/2025

Introducción

Las rasopatías agrupan a grupo de síndromes, causados por mutaciones en la línea germinal de los genes que codifican proteínas implicadas en una misma vía metabólica denominada RAS-MAPK (*mitogen activated protein kinase*). ⁽¹⁾ Las mutaciones en la línea germinal provocan anomalías en el desarrollo del individuo que, si bien dependen específicamente del gen afectado, a menudo se superponen clínicamente. Entre estas afecciones se encuentran el síndrome de Noonan, síndrome de LEOPARD, síndrome de Costello, síndrome cardio-facio-cutáneo, neurofibromatosis tipo 1 (NF1) y síndrome de Legius fundamentalmente. Los hallazgos dermatológicos más frecuentes pueden dividirse en



lesiones pigmentadas como mácula café con leche (MCCL), lentigos Y lesiones melanocíticas; lesiones ectodérmicas y lesiones hiperplásicas. ⁽¹⁾ Para distinguir una rasopatía de otra, se hace necesario reunir los elementos clínicos diagnósticos específicos de cada una.

La NF1 (OMIM [162200](#), ORPHA [636](#), GARD [7866](#)) se transmite con un patrón de herencia autosómica dominante causada por una mutación en el gen supresor de tumores neurofibrina 1 con 61 exones localizado en la región precentromérica del brazo largo del cromosoma 17q11.2 y raramente por microdelección 17q11 (solo 5 %) que tiene el índice de mutaciones espontáneas más alto de todo el genoma. El gen neurofibrina 1 codifica una proteína denominada neurofibromina que participa en el control del crecimiento y la diferenciación celular. ⁽²⁻⁴⁾

Se ha observado que afecta a uno de cada 3000 individuos, el 50% de los casos presentan neomutaciones, la penetrancia es del 100 % con una expresividad variable, ^(5,6) se ha descrito en muchos grupos étnicos y afecta ambos sexos por igual. ⁽⁷⁾ En Cuba se han realizado pocos estudios poblacionales relacionados con la enfermedad. Se pueden citar algunos autores como Orraca, que realizó una caracterización epidemiológica, clínica y genética de la NF 1, en el que la prevalencia fue de 1:1141 en edad pediátrica, resultado que estuvo por encima de las tasas internacionales descritas para esta enfermedad. ⁽⁸⁾ En Las Tunas se estudiaron las genodermatosis diagnosticadas en el periodo 1989-2018, y se encontró predominio de NF1 con 30.17 % de los casos y tasa de prevalencia de 13.6:100,000 habitantes. ^(9,10) Esto permite inferir que aunque la enfermedad no aparece registrada en el anuario estadístico nacional cubano, se ha demostrado su presencia en la población cubana. Los criterios diagnósticos fueron establecidos en 1987, para establecer el diagnóstico se deben cumplir 2 o más de los siguientes criterios:⁽¹¹⁾

1. Seis o más MACCL de 5 mm en pacientes prepuberales y mayores de 15 mm en postpúberes.



2. Dos o más neurofibromas o un neurofibroma plexiforme.
3. Signo de Crowe (efélides axilares).
4. Glioma del nervio óptico.
5. Dos o más nódulos de Lish.
6. Lesiones óseas típicas (Displasia de las alas esfenoidales o adelgazamiento cortical de huesos largos con o sin pseudoartrosis).
7. Antecedentes patológicos familiares (APF) de NF1 en padres o hermanos.

Los criterios del 4 al 6 requieren de exámenes especializados para su diagnóstico como la tomografía axial computarizada (TAC) o resonancia magnética nuclear (RMN), la visualización de los hamartomas retinianos a través de la lámpara de hendidura y la radiografía del lugar de la lesión, respectivamente. El resto de los criterios son clínicos.

En el año 2007, Brems describió, en pacientes con diagnóstico de NF1 *like*, una mutación heterocigótica en el gen SPRED1 localizado en el cromosoma 15q14 que implica pérdida de función de una de las proteínas implicadas en la vía patogénica RAS-MAPK, similar a la neurofibromina y por ello muestra similitudes clínicas con la NF1, pero con menor gravedad. ⁽¹²⁻¹⁴⁾ Se consideró que se trataba de otro síndrome. Para diferenciar claramente estos 2 desórdenes en el 13th Encuentro Europeo sobre Neurofibromatosis, año 2008, se designó a este nuevo síndrome como “síndrome de Legius” (OMIM [611431](#), ORPHA [137605](#), GARD [10714](#)). ⁽¹²⁾

A menudo, el síndrome de Legius es clínicamente indistinguible de la NF1 y se presenta en alrededor del 2 % de los pacientes que cumplen los criterios diagnósticos de NF1, ⁽¹⁴⁾ aunque no se reportan, hasta el momento, estudios internacionales que infieran su prevalencia.

Diferentes autores han abogado por la necesidad de modificar los criterios diagnósticos de la NF1. En el año 2021 Legius y colaboradores, mediante la variante Delphi del método de expertos, ⁽¹⁵⁾ realizaron una revisión en la que propusieron que en individuos sin APF de



NF1, además de cumplir con dos criterios, se debe identificar una variante del gen NF1 patogénica heterocigota con una proporción del alelo mutado de más del 50 % en tejido aparentemente normal como los glóbulos blancos; y en aquellos descendiente de un progenitor que cumple con los criterios diagnósticos de NF, no hay necesidad de realizar la identificación del gen mutado.

En Las Tunas, provincia oriental de Cuba, como parte de una metodología para la atención a pacientes con genodermatosis, se incluyó la propuesta de modificación de criterios diagnósticos de NF1. ⁽¹⁶⁾ El objetivo de esta investigación fue evaluar la propuesta de modificación de los criterios diagnósticos de NF1.

Métodos

Tipo de estudio, universo y muestra

En el periodo del año 2019 al 2021 se realizó en Las Tunas, un estudio cuasi-experimental. La muestra correspondió con 119 pacientes que cumplen los criterios de la neurofibromatosis tipo 1.

Se aplicó la variante Delphi del método de expertos, fueron consultados un grupo de especialistas cubanos de dermatología, genética médica clínica y pediatría, con alto nivel científico y experiencia en el trabajo con pacientes con NF1. Se diseñó la propuesta de modificación de los criterios diagnósticos para esta enfermedad. ⁽¹⁷⁾

Propuesta de criterios diagnósticos modificados para NF1, unificando el primer y tercer criterio, de la siguiente forma:

1. Seis o más manchas café con leche de 5 mm en pacientes prepuberales y mayores de 15 mm en postpúberes y/o presencia del Signo de Crowe (efélides axilares y/o inguinales).



2. Dos o más neurofibromas o un neurofibroma plexiforme.
3. Glioma del nervio óptico.
4. Dos o más nódulos de Lish.
5. Lesiones óseas típicas (Displasia de las alas esfenoidales o adelgazamiento cortical de huesos largos con o sin pseudoartrosis).
6. APF de NF en padres o hermanos (que cumplan con los criterios modificados).

Para el diagnóstico se deben cumplir con 2 o más criterios.

En la etapa de implementación se impartieron cursos y talleres de capacitación al personal que participaría en la investigación y se procedió a la implementación de la propuesta de criterios diagnósticos modificados para NF1.

En la etapa de evaluación

Se tomó en consideración la edad en que se han descrito que aparecen los signos de la NF1, se decidió tomar como edad de referencia para evaluar la sospecha de síndrome de Legius, la edad de 10 años. Se realizó estudio genético molecular para NF1 a aquellos que cumplían solo con la presencia de máculas café con leche y signo de Crowe. El resultado del estudio genético molecular por método indirecto utilizando cinco marcadores: cuatro microsatélites (IVS27AAAT2.1, IVS38GT53.0, IV27AC28.4 y Mfd15) y un polimorfismo de longitud de fragmento de restricción (Rsa I NF1 exón 5), el cual se realizó al paciente y ambos padres de aquellos pacientes mayores de 10 años, que presentaban MACCL y/o signo de Crowe, sin otros elementos clínicos.

Se llevaron a cabo métodos de medición epidemiológica dados por proporción de pacientes según las manifestaciones diagnósticas y el índice de positividad (IP) en aquellos con MACCL y/o presencia de efélides en región axilar o inguinal que cumplían con los criterios diagnósticos de NF1. Se consideró que se cumplían los criterios diagnósticos modificados y por tanto tenían diagnóstico de NF1 cuando el estudio molecular para NF1 corroboraba el



mismo. Se consideró el diagnóstico de síndrome de Legius cuando el estudio molecular para NF1 fue negativo.

Para determinar efectividad entre los criterios propuestos y los resultados encontrados, se utilizó el método de medición estadístico inferencial mediante el test exacto de Fisher (F) y corrección ajustada de Yates (X^2Y). Se consideró de alta significación, y, por tanto, se aceptó relación entre los criterios propuestos y el diagnóstico de NF1, cuando $p \leq 0.05$ para un 95 % de confiabilidad. Los resultados se han expuestos en tablas de contingencia de 2 x 2 y gráficos de barra y pastel.

Para determinar el grado de acuerdo entre pacientes diagnosticados de NF1 según criterios actuales y los criterios modificados se determinó el índice Kappa de Cohen (KC), el cual fue interpretado de la siguiente manera (Landis y Koch):

< 0.20: ínfima concordancia.

0.20 - 0.40: Escasa concordancia.

0.40 - 0.60: Moderada concordancia.

0.60 - 0.80: Buena concordancia.

> 0.80: Muy buena concordancia.

Con un índice de significancia de $P \leq 0.05$

H_0 : no existe concordancia.

H_A : existe concordancia y coincidencia.

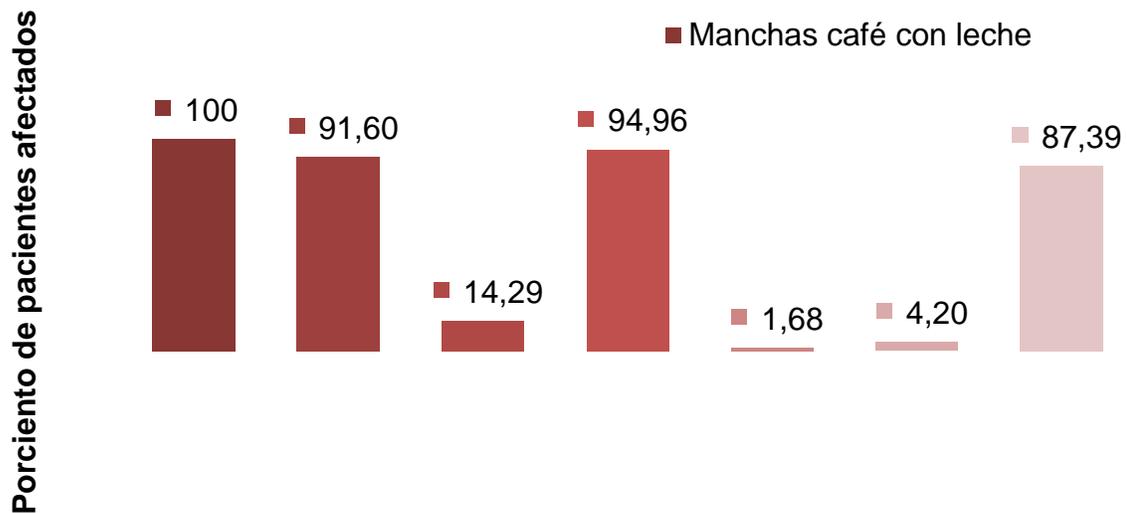
Consideraciones éticas: el protocolo de la investigación se sometió a la aprobación del Comité de Ética de Investigación y el Consejo Científico del Hospital Pediátrico Provincial Docente Mártires de Las Tunas como institución ejecutora, acorde con los principios de la Declaración de Helsinki. ⁽¹⁸⁾ Para la participación en el estudio, se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los pacientes y de padres y tutores de los menores de edad, el cual se entrega a todos los pacientes atendidos en consulta. En el formulario se explicó la importancia de participar, los riesgos, beneficios, los derechos de los participantes y las



características de la investigación. Los datos se codificaron para proteger la identidad de los pacientes.

Resultados

Al estudiar los criterios clínicos, (Gráfico 1) en los 119 pacientes estudiados que cumplían con los criterios diagnósticos de NF1 las manifestaciones más frecuentes fueron MCCL en la totalidad de los casos, nódulos de Lisch y signo de Crowe en 95,76 % y 94,29 % de los pacientes, respectivamente. De ellos, presentaban solo MCCL y signo de Crowe sin otras manifestaciones, el 4,24 %.



Manifestaciones y signos clínicos

Gráfico 1. Distribución de los criterios clínicos de los pacientes con NF1.



Se realizó estudio molecular a cinco pacientes (Tabla 1) y resultaron negativos cuatro de ellos con un IP=20 %. Esto refuerza el diagnóstico de síndrome de Legius en estos pacientes.

Tabla 1. Evaluación del diagnóstico molecular de NF1.

Casos con MCCL y signo de Crowe	No.	IP
Positivos a estudio molecular	1	20 %
Negativos a estudio molecular	4	80 %

Fueron diagnosticados como síndrome de Legius algunos casos que cumplían con los criterios diagnósticos de NF1 (Gráfico 2). El caso que resultó positivo se interpretó como NF1 de poca expresividad. Fueron diagnosticados como síndrome de Legius el 3,36 % de los casos que cumplían con los criterios diagnósticos de NF1.

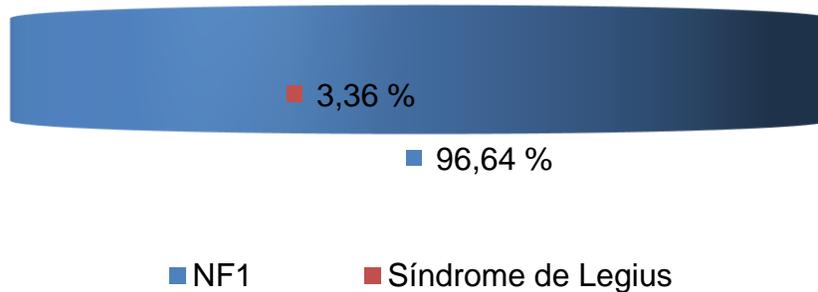


Gráfico 2. Diagnóstico clínico y molecular de pacientes que cumplen los criterios diagnósticos de NF1.

Al evaluar la efectividad de los criterios modificados (Tabla 2) se determinó $F=94.37218$ con $P=0.000001$ y $X^2Y = 71.3511$ con $P= 0.000000$, por lo que se puede plantear que existe efectividad con un 95 % de significación estadística.

Tabla 2. Evaluación de la efectividad de los criterios modificados de la NF1.

	NF con 3 criterios	Manchas y efélides	Total
Cumplían los criterios propuestos	114	0	114
No cumplían criterios	1	4	5
Total	115	4	119

Al evaluar la concordancia (Tabla 3) se determinó $KC=0,88$.

Tabla 3. Concordancia entre ambos métodos para el diagnóstico de NF1.

		Criterios actuales		Total	
		NF con 3 criterios	Manchas y efélides		
Criterios modificados	NF con 3 criterios	114	0	114	
		95,80	0		
	Manchas y efélides		1	4	5
			0,84	3,36	
Total		115	4	119	

Discusión

Se observó que los criterios clínicos más sobresalientes coinciden con los estudiado por Orraca, en el que predominaron las MACCL en el 100 % de los pacientes, seguido de las efélides con el 74,4 % de los casos;⁽⁸⁾ en el estudio de Duat, se encontró predominio de las MACCL (99,6 %) y las efélides (93,7 %);⁽¹⁶⁾ En el estudio de Rivera, se describen maculas

hipercromicas en la totalidad de los casos, y las efélides en la región axilar e inguinal como segundo signo más frecuente en 72 % en un grupo de 5-10 años de edad. ⁽⁷⁾

En la investigación de Sánchez, los criterios diagnósticos de NF1 más frecuentes por orden fueron: manchas MACCL (100 %) descritas en el primer año, efélides (60,16 %) entre los 3-5 años, familiar de primer grado afecto (35.9 %), neurofibromas cutáneos (21 %) entre 8-10 años, nódulos de Lisch (20,3 %) entre los 6-8 años, gliomas de la vía óptica (17,18 %) entre los 2-6 años, neurofibromas plexiformes (9.3 %) entre 3-5 años de edad, plantearon que los criterios diagnósticos aparecen progresivamente con la edad, lo que dificulta el diagnóstico clínico en edades precoces. ⁽¹⁹⁾

La expresividad de las manifestaciones clínicas en la NF1 es muy variable, incluso dentro de una misma familia, y son dependientes de la edad. Los criterios diagnósticos son bastante sensibles y específicos en adultos, pero menos sensibles en niños por debajo de 8 años. ⁽⁶⁾

En la NF1 las MACCL resultan ser el primer signo, aparecen desde el nacimiento o los primeros meses y suelen aumentar en número durante la infancia, las pecas axilares e inguinales se observan entre el segundo y el sexto año de la vida, los neurofibromas pueden aparecer generalmente después de la pubertad, el neurofibroma plexiforme superficial suele ser congénito. ⁽⁵⁾ Los nódulos de Linsch y los gliomas del nervio óptico se han descrito entre los cinco a seis años de edad. ⁽⁶⁾

García y colaboradores, ⁽²⁰⁾ plantean que la presencia de máculas café con leche y efélides, por sí solos, son insuficientes como criterios, para plantear el diagnóstico de NF1.

Los pacientes con síndrome de Legius presentan múltiples MACCL y signo de Crowe, rasgos dismórficos, lipomas en la edad adulta y trastornos del aprendizaje sin relacionarse con la aparición de neurofibromas, gliomas ópticos, nódulos de Lisch o predisposición tumoral, ⁽¹²⁾ que pueden cumplir con los criterios diagnósticos de NF1, razón por la que se hace necesario proponer modificar los criterios diagnósticos de NF1 unificando los criterios de la presencia de MACCL y el signo de Crowe, en un solo criterio. ⁽²¹⁾



Aunque la secuenciación de nueva generación sea la técnica molecular más robusta, es inalcanzable para muchos laboratorios de biología molecular, pero la gran gama de técnicas moleculares permite realizar el estudio molecular de enfermedades genéticas, así como contribuir a un mejor asesoramiento genético de los pacientes y familiares. ⁽²²⁾ En Cuba no se cuenta con estudios moleculares para el diagnóstico del síndrome de Legius, por lo que se hizo necesario realizar el diagnóstico de NF1 mediante el estudio molecular por método indirecto con cinco marcadores: cuatro microsatélites (IVS27AAAT2.1, IVS38GT53.0, IV27AC28.4 y Mfd15) y un polimorfismo de longitud de fragmento de restricción (Rsa I NF1 exón 5); ⁽⁸⁾ y de esta forma determinar que aquellos pacientes con estudio molecular negativo para NF1, presentaban un síndrome de Legius.

La mayoría de los pacientes que solo presentaban máculas café con leche asociado al signo de Crowe sin otras manifestaciones, resultaron negativos al estudio genético molecular para NF1, estos fueron diagnosticados como síndrome de Legius (80 %). En otras investigaciones también realizaron el diagnóstico de síndrome de Legius por decantación, luego de realizar el estudio genético de NF1.

En el estudio de Duat, se realizó el estudio directo mediante un cribado mutacional de ADNc *NF1* con técnicas de ARN(cDNA-DHPLC *denaturing high performance liquid chromatography*) combinadas con técnicas basadas en MLPA(*multiplex ligation-dependent probe amplification*) con una sensibilidad del 95 %, ⁽¹⁸⁾ y en la investigación de Sánchez ante un paciente con manchas y/o efélides, se realizó estudio genético molecular para NF1, y solo a los que resultaron negativo para NF1, se amplió el estudio genético de síndrome de Legius. ⁽¹⁹⁾

El síndrome de Legius es clínicamente indistinguible de la NF1 y se presenta en alrededor del 2 % de los pacientes que cumplen los criterios diagnósticos de NF1. ⁽¹⁴⁾ Sin embargo, hay autores que plantean por cientos superiores como Duat que obtuvo el 3,61 %, ⁽¹⁸⁾ Sánchez obtuvo el 2,3 %, ⁽¹⁹⁾ y Evans establece una prevalencia todavía mayor en torno al 8 %. ⁽²²⁾



Cuando la concordancia se determina $KC > 0,80$, se plantea que existe concordancia entre los criterios diagnósticos modificados y los actuales criterios y, por tanto, con ambos métodos se puede realizar el diagnóstico de NF1 con un 95 % de confiabilidad.

No se encontraron estudios donde se modificaran los criterios diagnósticos que permitieran hacer comparaciones. Un pequeño por ciento de pacientes con diagnóstico de NF1 pudieran presentar un error diagnóstico y tratarse de un síndrome de Legius, por lo que se hace necesario modificar los criterios diagnósticos de la NF1.

Conclusiones

Fueron diagnosticados como síndrome de Legius un grupo de pacientes que presentaban MCCL y signo de Crowe como únicas manifestaciones y el estudio molecular para NF1 fue negativo. Los criterios modificados permiten realizar el diagnóstico de NF1 con un 95 % de confiabilidad, se evita el error diagnóstico con el síndrome de Legius.

Referencias bibliográficas

1. Herrero Castilla A. Rasopatías y sus alteraciones cardiológicas en pacientes con alteración genética confirmada. [Tesis]. Salamanca: Universidad de Salamanca; 2022. [citado 20/12/2024]. Disponible en: [https://gredos.usal.es/bitstream/handle/10366/150137/TG %c3%81ngela HerreroCastilla Rasopat%c3%adas y sus alteraciones cardiol%c3%b3gicas en pacientes.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://gredos.usal.es/bitstream/handle/10366/150137/TG_%c3%81ngela_HerreroCastilla_Rasopat%c3%adas_y_sus_alteraciones_cardiol%c3%b3gicas_en_pacientes.pdf?sequence=1&isAllowed=y) .
2. Online Mendelian Inheritance in Man. Neurofibromatosis type 1. [Internet]. Baltimore: OMIM; 2024. [citado 13/08/2024]. Disponible en: <https://omim.org/162200> .



3. Orphanet. Neurofibromatosis tipo 1. [Internet]. Paris: Orphanet; 2020. [citado 15/08/2021]. Disponible en: <https://www.orpha.net/636> .
4. Genetic and Rare Diseases Information Center. Neurofibromatosis type 1. [Internet]. Gaithersburg: GARD; 2024. [citado 15/08/2024] Disponible en: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/7866/index> .
5. Deloya F, García A. Neurofibromatosis tipo I. Etiología, diagnóstico y tratamiento. CIENCIA UANL. [Internet]. 2024 [citado 21/02/2025]; 27(123): 31-6. Disponible en: <https://doi.org/10.29105/cienciauanl27.123-4> .
6. García FJ, Hernández A. Cronología del diagnóstico de la neurofibromatosis tipo 1 en la infancia. ACTAS Dermo-Sifiliográficas. [Internet]. 2023 [citado 21/02/2025]; 114: 187-93. Disponible en: <https://www.actasdermo.org/es-pdf-S000173102200922X> .
7. Rivera González M. Seguimiento clínico de neurofibromatosis tipo 1 en edad pediátrica. [Tesis]. Valladolid: Universidad de Valladolid; 2022. [citado 20/12/2024]. Disponible en: <https://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/47635/TFG-M2185.pdf> .
8. Orraca M. Caracterización epidemiológica, clínica y genética de la neurofibromatosis 1 en la provincia Pinar del Río. [Tesis]. La Habana: Universidad de Ciencias Médicas La Habana; 2012. [citado 03/06/2020] Disponible en: <https://tesis.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=238&ReturnText=Search+Results&ReturnTo=index.php%3FP%3DAdvancedSearch%26Q%3DY%26FK%3Dneurofibromatosis> .
9. Velázquez Ávila Y, Morales Solís M, Torres Reyes JE. Caracterización de los pacientes en genodermatosis en Las Tunas 30 años de estudio. Ciencia e innovación tecnológica. Ed Académica universitaria. [Internet]. 2019 [citado 23/09/2019]; 7(2). Disponible en: <http://edacunob.ult.edu.cu/xmlui/handle/123456789/106>
10. Velázquez Y, Valenciano CR. Genodermatosis en Las Tunas provincia, Cuba, 1989-2019. Rev MEDICC Review. [Internet]. 2021 [citado 07/01/2022]; 23(2): 34-41. Disponible en: <https://mediccreview.org/wp-content/uploads/2021/04/MRApril2021-velazquez-genodermatosis-tunas-cuba.pdf> .



-
11. Gómez-López MT, Botero-Meneses JS, Tierradentro-García LO, Vélez-Van-Meerbeke A. Neurofibromatosis tipo I: relación genotipo-fenotipo. Acta Neurol Colomb. [Internet]. 2020 [citado 12/03/2022]; 36(2): 93-9. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/anco/v36n2/2422-4022-anco-36-02-93.pdf> .
12. Denayer E, Legius E. Legius Syndrome and its Relationship with Neurofibromatosis Type 1. Acta Derm Venereol. [Internet]. 2020 [citado 12/03/2025]; 100(7): 161-8. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9128993/pdf/ActaDV-100-7-5689.pdf> .
13. Online Mendelian Inheritance in Man. Legius syndrome OMIM. [Internet]. Baltimore: OMIM; 2024. [citado 08/01/2024]. Disponible en: <https://omim.org/611431> .
14. Orphanet. Síndrome de Legius. [Internet]. Paris: Orphanet; 2020. [citado 08/01/2022]. Disponible en: <https://www.orpha.net/137605> .
15. 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 [citado 12/03/2025]; 23(8): 1506-13. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8354850/pdf/41436_2021_Article_1170.pdf .
16. Velázquez Y, Batista M, Espinosa D, Orraca M, Pérez D. Metodología para la atención integral a pacientes con genodermatosis. Multimed. [Internet]. 2022 [citado 20/12/2024]; 26(6): e2668. Disponible en: <https://revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/2668/2555> .
17. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Participants. JAMA. [Internet]. 2025 [citado 12/03/2025]; 333(1): 71-4. Disponible en: [doi:10.1001/jama.2024.21972](https://doi.org/10.1001/jama.2024.21972) .
18. Duat A, Martos GA, Martín Y, Hernández A, Espejos JM, Ruiz ML, et al. Características fenotípicas y genéticas en la neurofibromatosis tipo 1 en edad pediátrica. Anal. Ped. [Internet]. 2015 [citado 23/06/2024]; 83(3): 173-82. Disponible en: <https://www-analesdepediatria-org.translate.goog/en-phenotypic-genetic-features-in->
-



[neurofibromatosis-articulo-](#)

[S2341287915001490? x tr sl=en& x tr tl=es& x tr hl=es& x tr pto=tc .](#)

19. Sánchez Marco SB. Neurofibromatosis tipo 1 y síndrome de Legius en el servicio de pediatría del hospital Miguel Servet y experiencia con las hojas de información. [Tesis doctoral]. Zaragoza: Universidad de Zaragoza; 2021. [citado 08/01/2022]. Disponible en: <https://zaguan.unizar.es/record/106189/files/TESIS-2021-161.pdf> .

20. García FJ, Duat A, Andrés E, Torrelo A, Noguera L, Hernández A. Hallazgos cutáneos no considerados criterios diagnósticos de la NF1. Estudio de casos y controles. Actas Dermo-Sifiliogr. [Internet]. 2022 [citado 08/01/2022]; 113(10): 923-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2022.05.014> .

21. Collazo T. Técnicas de biología molecular aplicadas al diagnóstico de enfermedades genéticas. Rev Cubana Genética Comunitaria. [Internet]. 2020 [citado 07/01/2022]; 13(1): e99. Disponible en: <https://revgenetica.sld.cu/index.php/gen/article/view/99/138> .

22. Evans DG, Bowers N, Burkitt E, Miles E, Garg S, Scott V. Comprehensive RNA Analysis of the NF1 Gene in Classically Affected NF1 Affected Individuals Meeting NIH Criteria has High Sensitivity and Mutation Negative Testing is Reassuring in Isolated Cases With Pigmentary Features Only. E Bio Medicine. [Internet]. 2016 [citado 12/03/2025]; 7: 212-20. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4909377/>

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en la realización del estudio. Todas las fotos fueron tomadas por el equipo de investigadores y obtenidas bajo consentimiento informado.

Contribución de autoría

Conceptualización: Yordania Velázquez Ávila; Teresa Petra Rodríguez Torres.



Análisis formal: Yordania Velázquez Ávila; Teresa Petra Rodríguez Torres; Lisdany Rodríguez Carbonell; Orendys Feria Rosales.

Investigación: Yordania Velázquez Ávila; Teresa Petra Rodríguez Torres; Lisdany Rodríguez Carbonell; Orendys Feria Rosales; Yasarís López Toranzo.

Metodologías: Yordania Velázquez Ávila.

Redacción-borrador original: Yordania Velázquez Ávila; Yasarís López Toranzo.

Redacción-revisión y edición: Yordania Velázquez Ávila; Teresa Petra Rodríguez Torres; Lisdany Rodríguez Carbonell; Orendys Feria Rosales; Yasarís López Toranzo.

