

Propuesta de modificación de los criterios diagnósticos de neurofibromatosis tipo 1

Proposal of Modification of the Diagnostic Approaches of Neurofibromatosis Type 1

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

Miladys Orraca Castillo² <https://orcid.org/0000-0001-7625-6078>

Níger Guzmán Pérez³ <https://orcid.org/0000-0002-0383-8824>

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

¹Hospital Pediátrico Provincial Docente Mártires de Las Tunas. Las Tunas, Cuba.

²Sociedad Cubana para el Desarrollo de las Familias. La Habana, Cuba.

³Hospital Militar Dr. Joaquín Castillo Duany. Santiago de Cuba, Cuba.

*Autor para la correspondencia: yordaniacuba@gmail.com

RESUMEN

Introducción: El 2 % de los pacientes con síndrome de Legius cumple los criterios diagnósticos de neurofibromatosis tipo 1.

Objetivo: Evaluar la propuesta de modificación de los criterios diagnósticos de neurofibromatosis tipo 1.

Métodos: Se realizó en Las Tunas un estudio cuasi-experimental, con una muestra de 119 pacientes que cumplen los criterios actuales de la neurofibromatosis tipo 1. Se aplicó la variante Delphi del método de expertos, con la consulta a un grupo de especialistas cubanos de dermatología, genética médica clínica y pediatría. Se diseñó la propuesta de modificación de los criterios diagnósticos para esta enfermedad. 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. Se consideró el diagnóstico de síndrome de Legius cuando el estudio molecular fue negativo. Se estudió la proporción de pacientes según las manifestaciones, el índice de positividad, el test exacto de Fisher y la corrección ajustada de Yates con $p \leq 0,05$. Para determinar el grado de acuerdo entre los criterios actuales y los criterios modificados, se determinó el índice Kappa de Cohen.

Resultados: La mayoría de los pacientes que solo presentaban máculas café con leche asociadas al signo de Crowe resultaron negativos al estudio genético molecular para neurofibromatosis tipo 1, y recibieron diagnóstico de síndrome de Legius. Al evaluar la efectividad de los criterios modificados propuestos, se determinó $F=94,37218$ con $P=0,000001$ y $KC=0,88$.

Conclusiones: Los criterios modificados permiten realizar el diagnóstico de neurofibromatosis tipo 1 con un 95 % de confiabilidad, y evitan el error diagnóstico con el síndrome de Legius.

Palabras clave: Genodermatosis, genética médica, neurofibromatosis, síndrome de Legius.

ABSTRACT

Introduction: Two percent of patients with Legius syndrome meet the diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1.

Objective: To evaluate the proposal to modify the diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1.

Method: A quasi-experimental study was conducted in Las Tunas with a sample of 119 patients who met the current criteria for neurofibromatosis type 1. The Delphi variant of the expert method was applied, with consultation of a group of Cuban specialists in dermatology, clinical medical genetics, and pediatrics. The proposal to modify the diagnostic criteria for this disease was designed. Molecular genetic testing for neurofibromatosis type 1 was performed on those who met only the presence of café-au-lait macules and Crowe sign. A diagnosis of Legius syndrome was considered when the molecular test was negative. The proportion of patients according to manifestations, the positivity index, Fisher exact test, and Yates adjusted correction were studied with $p \leq 0.05$. To determine the degree of agreement between current criteria and modified criteria, Cohen Kappa index was determined.

Results: Most patients who presented only café-au-lait macules associated with Crowe sign were negative for the molecular genetic test for neurofibromatosis type 1, and were diagnosed with Legius syndrome. When evaluating the effectiveness of the proposed modified criteria, $F=94.37218$ was determined with $P=0.000001$ and $KC=0.88$.

Conclusions: The modified criteria allow the diagnosis of neurofibromatosis type 1 with 95 % reliability, and avoid misdiagnosis with Legius syndrome.

Keywords: genodermatoses, medical genetics, neurofibromatosis, Legius syndrome.

Recibido: 12/03/2026

Aceptado: 21/05/2026

Introducción

Las rasopatías agrupan un conjunto de enfermedades hereditarias causadas por mutaciones en la línea germinal en 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, el síndrome de LEOPARD, el síndrome de Costello, el síndrome cardio-facio-cutáneo, la neurofibromatosis tipo 1 (NF1) y el 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.⁽²⁾ 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 neurofibromina 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 neurofibromina 1 codifica una proteína denominada neurofibromina que participa en el control del crecimiento y la diferenciación celular.^(3,4)

La prevalencia estimada de NF1 es de 1:300-4000 nacidos vivos; se ha descrito en muchos grupos étnicos y afecta ambos sexos por igual.⁽⁵⁾ 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 NF1, donde la prevalencia fue de 1:1141 en edad pediátrica, resultado que estuvo por encima de las tasas internacionales descritas para esta enfermedad.⁽⁶⁾ En Las Tunas, provincia oriental de Cuba, se estudiaron las genodermatosis diagnosticadas en el período 1989-2018, y se encontró predominio de NF1 con 30,17 % de los casos y tasa de prevalencia de 13,6:100 000 habitantes.^(7,8) 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 dos o más de los siguientes criterios: ^(9,10)

- Seis o más manchas café con leche de 5 mm en pacientes prepuberales y mayores de 15 mm en postpúberes.
- Dos o más neurofibromas o un neurofibroma plexiforme
- Signo de Crowe (efélides axilares)

- Glioma del nervio óptico
- Dos o más nódulos de Lisch
- Lesiones óseas típicas (displasia de las alas esfenoidales o adelgazamiento cortical de huesos largos con o sin pseudoartrosis).
- Antecedentes de NF1 en padres o hermanos

Los criterios del 4 al 6 requieren exámenes especializados para su diagnóstico, como la tomografía axial computarizada (TAC) o la 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.^(11,12,13,14) Se consideró que se trataba de otro síndrome. Para diferenciar claramente estos dos desórdenes en el 13.º Encuentro Europeo sobre Neurofibromatosis, se designó a este nuevo síndrome como "síndrome de Legius" (OMIM 611431, ORPHA 137605, GARD 10714).⁽¹⁰⁾

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.⁽¹²⁾

El objetivo de esta investigación fue evaluar la propuesta de modificación de los criterios diagnósticos de NF1.

Métodos

En el período del año 2019 al 2021 se realizó en Las Tunas, provincia oriental de Cuba, un estudio cuasi-experimental, con una muestra de 119 pacientes que cumplen los criterios actuales de la neurofibromatosis tipo 1.

El estudio se dividió en varias etapas:

- Etapa de planificación: Se aplicó la variante Delphi, con la consulta a un grupo de especialistas cubanos de las especialidades de dermatología,

genética médica clínica y pediatría, de alto nivel científico y experiencia en el trabajo con pacientes con NF1.

- Etapa de elaboración: Se aplicó la variante Delphi del método de expertos, con la consulta a 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.

Propuesta de criterios diagnósticos modificados para NF1, con la unificación del primer y tercer criterio, de la siguiente forma:

- 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).
- Dos o más neurofibromas o un neurofibroma plexiforme
- Glioma del nervio óptico
- Dos o más nódulos de Lisch
- Lesiones óseas típicas (displasia de las alas esfenoidales o adelgazamiento cortical de huesos largos con o sin pseudoartrosis)
- Antecedentes patológicos familiares de NF en padres o hermanos (que cumplan con los criterios modificados).

Para el diagnóstico se deben cumplir dos o más criterios:

- 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.
- Etapa de evaluación: Se toma 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 cumplieran solo con la presencia de máculas café con leche y signo de Crowe. El resultado del estudio genético molecular por método indirecto

utilizó 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). Este estudio se realizó al paciente y a ambos padres de aquellos pacientes mayores de 10 años que presentaban MCCL y/o signo de Crowe, sin otros elementos clínicos.

Se llevaron a cabo métodos de medición epidemiológica dados por la proporción de pacientes según las manifestaciones diagnósticas y el índice de positividad (IP) en aquellos con MCCL y/o presencia de efélides en región axilar o inguinal que cumplieran con los criterios diagnósticos de NF1. Se consideró que se cumplieran 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 la efectividad entre los criterios propuestos y los resultados encontrados, se utilizó el método de medición estadístico inferencial, y se determinaron el test exacto de Fisher (F) y la 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 expuesto 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

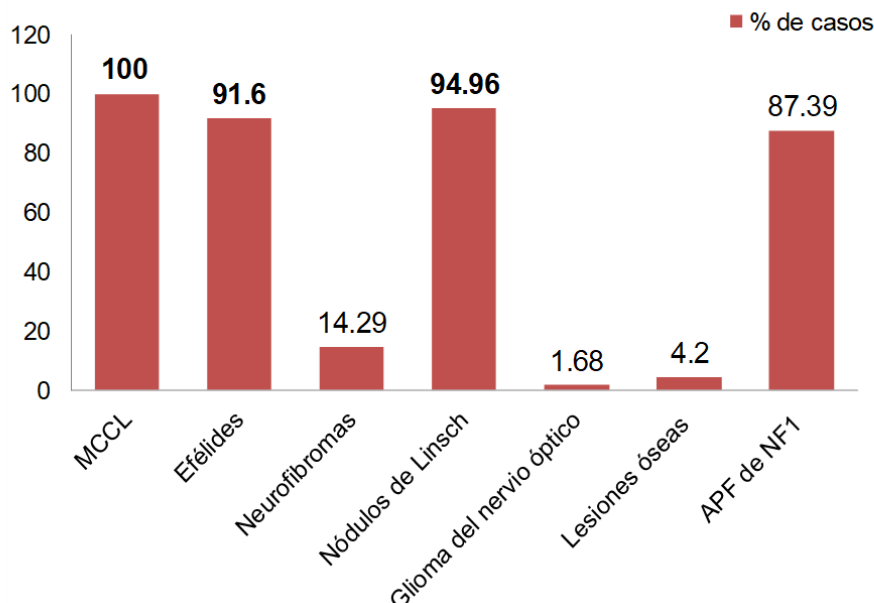
Consideraciones éticas

El protocolo de la investigación se sometió a la aprobación del Comité de Ética de la 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 (15). 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, los 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, 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 %. (Gráfico 1)

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



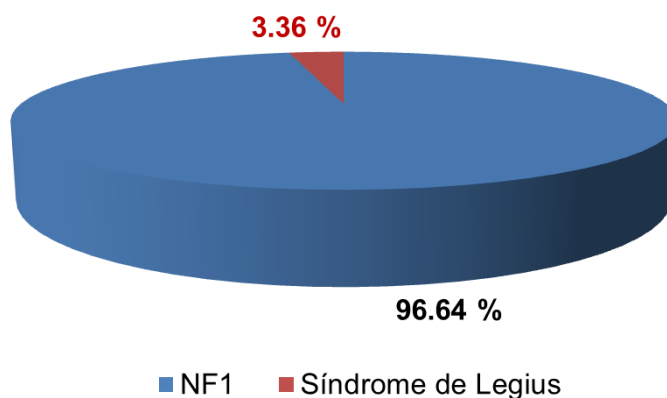
Se realizó estudio molecular a 5 pacientes, de los cuales resultaron negativos 4 de ellos, con un IP=20 %. Esto refuerza el diagnóstico de síndrome de Legius en estos pacientes. (Tabla 1)

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. 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)

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



Al evaluar la efectividad de los criterios diagnósticos modificados de NF1, 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)

Tabla 2: Evaluación de la efectividad de los criterios diagnósticos modificados de 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 entre ambos métodos para el diagnóstico de NF1, se determinó $KC=0,88$. (Tabla 3)

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	0.00	
	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 lo estudiado por Orraca, en el que predominaron las MCCL en el 100 % de los pacientes, seguido de las efélides con el 74,4 % de los casos ⁽⁶⁾; en el estudio de Duat, se encontró predominio de las MCCL (99,6 %) y las efélides (93,7 %) ⁽⁶⁾; Cammarata, en su estudio, encontró que las máculas hiperocrómicas estuvieron presentes en la totalidad de los casos, y las efélides en la región axilar e inguinal se presentaron en 90,63 % del grupo de 8 a 15 años. ⁽¹⁶⁾

En la investigación de Sánchez, los criterios diagnósticos de NF1 más frecuentes por orden fueron: manchas MCCL (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, y se planteó que los criterios diagnósticos aparecen poco a poco con la edad, lo que dificulta el diagnóstico clínico en edades precoces. ⁽¹⁷⁾

La expresividad de las manifestaciones clínicas en la NF1 es muy variable, incluso dentro de una misma familia, y es dependiente de la edad. Los criterios diagnósticos son bastante sensibles y específicos en adultos, pero menos sensibles en niños por debajo de 8 años. ⁽¹⁸⁾ En la NF1 las MCCL resultan ser el

primer signo, aparecen desde el nacimiento o los primeros meses de nacimiento en el 99 % de los pacientes y suelen aumentar en número durante la infancia; las pecas axilares e inguinales se observan entre el tercer y el quinto año de la vida; los neurofibromas pueden aparecer generalmente después de la pubertad; el neurofibroma plexiforme superficial suele ser congénito.⁽¹⁾ Los nódulos de Lisch y los gliomas del nervio óptico se han descrito entre los 5 a 6 años de edad.⁽¹⁹⁾

Los pacientes con síndrome de Legius presentan múltiples MCCL y signo de Crowe, rasgos dismórficos, lipomas en la edad adulta y trastornos del aprendizaje, sin relación con la aparición de neurofibromas, gliomas ópticos, nódulos de Lisch o predisposición tumoral.⁽¹⁰⁾ Pueden cumplir con los criterios diagnósticos de NF1, razón por la que se hace necesario proponer modificar los criterios diagnósticos de NF1, con la unificación de los criterios de la presencia de MCCL y el signo de Crowe en un solo criterio.

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.⁽²⁰⁾ 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) ⁽⁶⁾; 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 asociadas al signo de Crowe sin otras manifestaciones resultaron negativos al estudio genético molecular para NF1, y recibieron diagnóstico de síndrome de Legius (80 %). En otras investigaciones también se realizó el diagnóstico de síndrome de Legius por decantación, después 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 % ⁽¹⁾, 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 negativos para NF1 se amplió el estudio genético de síndrome de Legius.⁽¹⁷⁾

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.⁽¹²⁾ Sin embargo, hay autores que plantean porcentajes superiores, como

Duat, que obtuvo el 3,61 % ⁽¹⁾; Sánchez obtuvo el 2,3 % ⁽¹⁷⁾; y Evans establece una prevalencia todavía mayor, en torno al 8 %.⁽¹⁹⁾

Cuando la concordancia se determina con $KC > 0,80$, 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 porcentaje de pacientes con diagnóstico de NF1 pudiera 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, y evitan el error diagnóstico con el síndrome de Legius.

Referencias bibliográficas

1. Duat A, Hernández A. Actualización del tratamiento de las rasopatías. Rev Neurol. 2017 [acceso 08/01/2022];64(Supl 3):S13-7. Disponible en: https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/680533/actualizacion_duat_rn_2017.pdf?sequence=1&isAllowed=y
2. Chinyon J, Huckstag V, Moresco A, Gravina P, Pbregon G. Caracterización clínica y molecular de niños con síndrome de Noonan y otras RASopatías en Argentina. Arch Argent Pediatr. DOI: <https://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.330>
3. Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos. Neurofibromatosis tipo 1. Orphanet. 2020 [acceso 15/08/2021] Disponible en: <https://www.orpha.net/636>
4. Genetic and Rare Diseases Information Center. Neurofibromatosis type 1. GARD. 2020 [acceso 15/08/2021] Disponible en: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/7866/index>

5. Hernández S, Navío M, De la Osa A, Gargallo P, Menor F, Zúñiga A, et al. Neurofibromatosis tipo 1. Protoc diagn ter pediatr. 2022 [acceso 03/09/2023];1:341-52. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/34_0.pdf
6. Orraca M. Caracterización epidemiológica, clínica y genética de la neurofibromatosis 1 en la provincia Pinar del Río. Tesis en opción de doctorado en Ciencias Médicas. Universidad de Ciencias Médicas La Habana. Cuba. 2014 [acceso 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>
7. Velázquez Y, Morales M, Torres JE. Caracterización de los pacientes en genodermatosis en Las Tunas 30 años de estudio. Ciencia e innovación tecnológica. Ed Académica universitaria. 2019 [acceso 07/01/2022];Vol. VII. Disponible en: <https://edacunob.ult.edu.cu/xmlui/handle/123456789/106>
8. Velázquez Y, Valenciano CR. Genodermatosis en Las Tunas province, Cuba, 1989-2019. Rev MEDICC Review. 2021 [acceso 07/01/2022];23(2):34-41. Disponible en: <https://mediccreview.org/wp-content/uploads/2021/04/MRApril2021-velazquez-genodermatosis-tunas-cuba.pdf>
9. Gómez MT, Botero JS, Tietadentri LO, Vélez MA. Neurofibromatosis tipo 1: relación genotipo-fenotipo. Acta Neurol Colomb. 2020 [acceso 06/01/2022];6(2)93-9. Disponible en: <https://www.scielo.org.co/pdf/anco/v36n2/2422-4022-anco-36-02-93.pdf>
10. Denayer E, Legius E. Legius Syndrome and its Relationship with Neurofibromatosis Type 1. Acta Derm Venereol. 2020 [acceso 08/01/2022];100:adv00093. Disponible en: <https://www.medicaljournals.se/acta/content/html/10.2340/00015555-3429>
11. Online Mendelian Inheritance in Man. Legius syndrome OMIM. 2019 [acceso 08/01/2022]. Disponible en: <https://omim.org/611431>
12. Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos. Síndrome de Legius. Orphanet. 2019 [acceso 08/01/2022] Disponible en: <https://www.orpha.net/137605>
13. Genetic and Rare Diseases Information Center. Legius syndrome. GARD. 2020 [acceso 08/01/2022] Disponible en: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/10714/index>
14. Orlandi V, Cavarzere P, Palma L, Gaudino R, Antoniazzi F. Central precocious puberty in a girl with LEGIUS syndrome: an accidental association?. Italian Journal of Pediatrics. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13052-021-01004-9>
15. Patiño VO, Maruri MS, Aspiazu EP. Bioética e investigación en salud, implicaciones en la biomedicina. Reciamuc. 2023;7(2). DOI: [https://doi.org/10.26820/reciamuc/7.\(2\).abril.2023.668-676](https://doi.org/10.26820/reciamuc/7.(2).abril.2023.668-676)

16. García FJ, Hernández A. Cronología del diagnóstico de la neurofibromatosis tipo 1 en la infancia. Actas Dermo-Sifilográfica. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2022.10.036>
17. Sánchez 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. Programa de Doctorado en Medicina. Universidad de Zaragoza. España. 2021 [acceso 08/01/2022] Disponible en: <https://zaguan.unizar.es/record/106189/files/TESIS-2021-161.pdf>
18. Martín A. Rasopatías: trastornos del desarrollo con predisposición al cáncer y manifestaciones cutáneas. Acta Dermo-Sifilográfica. 2011 [acceso 08/01/2022];102(6):402-16. Disponible en: <https://www.actasdermo.org/es-rasopatias-trastornos-del-desarrollo-con-articulo-S000173101100113X>
19. Giuliano. T. Clinical and genetic findings in children with neurofibromatosis type 1, Legius syndrome, and other related neurocutaneous disorders. Genes (Basel). 2019 [acceso 07/01/2022];10(8):580. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31370276/>
20. Collazo T. Técnicas de biología molecular aplicadas al diagnóstico de enfermedades genéticas. Rev Cubana Genética Comunitaria. 2020 [acceso 07/01/2022];13(1):e99. Disponible en: <https://revgenetica.sld.cu/index.php/gen/article/view/99/138>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Diseño del estudio, revisión bibliográfica, atención de los pacientes, análisis estadístico, elaboración, revisión crítica del artículo y aprobación del informe final: Yordania Velázquez Avila

Diseño del estudio, atención de los pacientes, elaboración, revisión crítica del artículo y aprobación del informe final: Miladys Orraca Castillo

Diseño del estudio, revisión bibliográfica, análisis estadístico, revisión crítica del artículo y aprobación del informe final: Níger Gúzman Pérez

Revisión bibliográfica, atención de los pacientes, elaboración, revisión crítica del artículo y aprobación del informe final: Orendys Feria Rosales