



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

Trabajo de investigación para obtener el diploma en la especialidad de
Anatomía Patológica

**Uso del prame en el diagnostico diferencial entre melanoma
desmoplásico y neurofibroma: una revisión sistematizada**

ROGELIO ISMAEL CHACÓN UGARTE

DRA. OLGA JOHNSON PONCE.
ALTA ESPECIALIDAD EN PATOLOGÍA ONCOLÓGICA.

DRA.(C) MARIA ISABEL PATIÑO LÓPEZ.
DRA. EN INNOVACIÓN EN TECNOLOGÍA EDUCATIVA.

FEBRERO 2026.



Uso del prame en el diagnóstico diferencial entre melanoma desmoplásico y neurofibroma: una revisión sistematizada © 2026 por Rogelio Ismael Chacón Ugarte se distribuye bajo Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International. Para ver una copia de esta licencia, visite <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

Trabajo de investigación para obtener el diploma en la especialidad de Anatomía Patológica

Uso del prame en el diagnostico diferencial entre melanoma desmoplásico y neurofibroma: una revisión sistematizada

Rogelio Ismael Chacón Ugarte

Identificador de ORCID: 0009-0009-8536-8501

DIRECTOR CLÍNICO

Dra. Olga Johnson Ponce.

Alta especialidad en Patología Oncológica.

No. de CVU del CONACYT; 775804 Identificador de ORCID; 0000-0003-09-77-8612

DIRECTOR METODOLÓGICO

DRA (C). MARIA ISABEL PATIÑO LÓPEZ.

DRA. EN INNOVACIÓN EN TECNOLOGÍA EDUCATIVA.

No. de CVU del CONACYT: 789195; Identificador de ORCID: 0000-0002-0142-2227

SINODALES

Dra. Nadia Judith Gómez Hernández.
Presidente

Dr. Cuauhtémoc Oros Ovalle.
Sinodal

Dr. David Martínez Galla.
Sinodal

Dra. Claudia Peña Zepeda.
Sinodal suplente

Febrero 2026

Resumen.

Introducción. Dentro de las variantes de melanoma, el melanoma desmoplásico es un subtipo raro que representa entre el 1% y 4% de todos. Su diagnóstico es un desafío, ya que histológicamente puede parecerse a otros tumores benignos, como el neurofibroma. El neurofibroma es una neoplasia benigna derivada de las células de Schwann.

La diferenciación precisa entre melanoma desmoplásico y neurofibroma es crucial para garantizar un manejo adecuado del paciente.

Los avances en técnicas inmunohistoquímicas han permitido mejorar la precisión y fiabilidad del diagnóstico. Uno de los marcadores emergentes en la evaluación de lesiones melanocíticas es el PRAME (Preferentially Expressed Antigen in Melanoma).

Objetivo. Identificar si PRAME es un marcador confiable para la realización del diagnóstico diferencial entre melanoma desmoplásico y neurofibroma.

Sujetos y métodos. Pacientes con lesiones cutáneas sospechosas que requieren diferenciación diagnóstica entre ambas neoplasias. Se estructuró la pregunta de investigación y se localizaron los DeCS y MeSH para posteriormente realizar una estrategia de búsqueda con los operadores booleanos (AND, OR).

Diseño de estudio: Revisión sistemática

Análisis de información: Se realizó un análisis de los artículos recuperados basado en los instrumentos de evaluación GRADE y OPMER

Resultados y conclusiones. El objetivo de la presente revisión sistemática fue evaluar la utilidad del antígeno PRAME como herramienta inmunohistoquímica en diagnóstico diferencial entre melanomas desmoplásicos comparado con neurofibromas.. Se realizó una búsqueda sistematizada siguiendo las recomendaciones PRISMA, donde se identificaron 355 artículos, de los cuales 21 estudios cumplieron los criterios de inclusión. Se mostró que la evidencia disponible presenta una certeza baja a moderada. PRAME se encontró con una expresión positiva heterogénea mientras que todos los estudios que evaluaron neurofibromas reportaron ausencia de expresión. En conclusión, PRAME es

de utilidad como una herramienta diagnóstica complementaria con alta especificidad para melanoma, aunque su sensibilidad es moderada en el subtipo desmoplásico, para lo cual se requiere interpretación conjunta con la morfología y otros marcadores inmunohistoquímicos.

Palabras Clave. PRAME, Melanoma, Neurofibroma.

Índice

	Página
Resumen	1
Índice	3
Lista de cuadros	5
Lista de figuras	6
Lista de abreviaturas	7
Lista de definiciones	9
Agradecimientos	11
Antecedentes	12
Justificación	17
PICO	18
Objetivos	18
Análisis de la información	19
Ética	19

Resultados	23
Discusión	42
Limitaciones y/o nuevas perspectivas de investigación	44
Conclusiones	46
Bibliografía	46
Anexo 1 Evaluación OPMER	51
Anexo 2 Nivel de calidad de sistema GRADE	52
Anexo 4 Declaracion PRISMA	53

Lista de Cuadros

	Página
Cuadro 1. Pregunta PICO.	20
Cuadro 2. Tabla de descriptores.	21
Cuadro 3. De la estrategia de búsqueda	22
Cuadro 4. Resultados	23
Cuadro 5. De las características del estudio.....	25
Cuadro 6. Datos bibliográficos del estudio.	29
Cuadro 7. Artículos y resultados de evaluaciones de GRADE y OPMER.....	33
Cuadro 8. Conclusiones de artículos.	36

Lista de figuras.

Página

Figura 1. Clasificación de Melanoma según la OMS	13
Figura 2. Flujograma PRISMA	24

Lista de abreviaturas y símbolos.

-**ABCDE**: Criterios clínicos para lesiones pigmentadas (Asimetría, Borde irregular, Color, Diámetro, Evolución).

-**BVS**: Biblioteca Virtual en Salud.

-**Ca²⁺**: Calcio.

-**CLARIVATE**: Base de datos Clarivate Analytics.

-**DeCS**: Descriptores en Ciencias de la Salud.

-**DM**: Melanoma desmoplásico.

-**GRADE**: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

-**HMB-45**: Human Melanoma Black-45.

-**MAPE**: Melanoma Antigen Preferentially Expressed.

-**MeSH**: Medical Subject Headings.

-**MX, M0, M1, M1a, M1b, M1c**: Categorías de metástasis a distancia (clasificación TNM).

-**NF**: Neurofibroma.

-**NFLDM**: Neurofibroma-like desmoplastic melanoma.

-**OMS**: Organización Mundial de la Salud.

-**OPMER**: Instrumento de evaluación metodológica para revisiones sistemáticas.

-**PAAF**: Punción aspiración con aguja fina.

- PRAME**: Preferentially Expressed Antigen in Melanoma.
- PRISMA**: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses.
- RR**: Riesgo relativo.
- S100**: Familia de proteínas S100.
- SOX10**: SRY-Box Transcription Factor 10.
- TNM**: Tumor, Node, Metastasis.
- **UV**: Ultravioleta.

Lista de definiciones.

Las siguientes definiciones a excepción de las que tienen su cita puntal, fueron consultadas a partir del descriptor de ciencias en la salud. (1)

-GRADE: Sistema utilizado para evaluar la certeza de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones en estudios científicos.(2)

-Inmunohistoquímica. Localización histoquímica de sustancias inmunorreactivas mediante el uso de anticuerpos marcados como reactivos.

-Melanoma. Neoplasia maligna derivada de células capaces de formar melanina. Puede presentarse en la piel de cualquier parte del cuerpo, en el ojo o, en raras ocasiones, en las mucosas de los genitales, el ano, la cavidad oral u otras localizaciones. Se presenta principalmente en adultos y puede originarse de Novo o a partir de un nevo pigmentado o un lentigo maligno. Los melanomas suelen metastatizar ampliamente, y es probable que se vean afectados los ganglios linfáticos regionales, el hígado, los pulmones y el cerebro.

-Melanoma desmoplásico. Variante del melanoma compuesto por hebras de células alargadas y fusiformes, rodeadas de haces de colágeno maduro y gruesos

-Neurofibroma. Tumor moderadamente firme, benigno, encapsulado, que se produce por la proliferación de las células de Schwann y de fibroblastos que incluyen porciones de fibras nerviosas. Los tumores usualmente se desarrollan a lo largo de los nervios craneales o periféricos y son una característica central de la Neurofibromatosis, donde pueden aparecer intracranealmente o afectar las raíces espinales. Las características patológicas incluyen aumento de volumen fusiforme de los nervios afectados. El examen microscópico revela un patrón celular desorganizado y laxo con núcleos elongados mezclados con hebras fibrosas.

-OPMER: Instrumento metodológico empleado para valorar la calidad interna de estudios incluidos en revisiones sistemáticas.

-PRAME (Preferentially Expressed Antigen in Melanoma): Antígeno nuclear inicialmente descrito en melanoma, cuya expresión se ha asociado principalmente a lesiones melanocíticas malignas y que se utiliza como marcador inmunohistoquímico auxiliar en el diagnóstico diferencial. (3)

-**S100**. Familia de un grupo multigénico de proteínas de unión a Ca^{2+} intracelulares homólogas citoplasmáticas no ubicuas con motivos de mano EF y similitudes estructurales significativas tanto a nivel proteico como genómico.

-**SOX10**: Factor de transcripción expresado en melanocitos y células de Schwann, útil como marcador sensible pero no discriminativo entre melanoma desmoplásico y neurofibroma.

Agradecimientos

Quiero agradecer a mi familia por que, sin el apoyo de ellos, desde hace mucho tiempo atrás, nada de esto sería posible, a todos mis seres queridos en esta etapa de la vida. A mi novia quien me acompañó también en este proceso y me tuvo paciencia para concluirlo.

Quisiera agradecer a todos mis maestros que me ayudaron a concluir esta hermosa etapa de mi vida, siempre los recordaré con mucho cariño y afecto.

Con mención honorífica para la maestra Nadia quien siempre nos ha apoyado incondicionalmente como residentes, a mí y a muchos más.

Por último, a todos mis compañeros de residencia, tanto R+ como R-, todos marcaron parte importante de mi carrera, compartiendo muchas enseñanzas, a mi Sancho panza, el Wicho, quien me ayudo en esta tesis, en la carrera y en muchos aspectos de la vida, desde que lo conocí.

Gracias totales.

Antecedentes.

Los tumores de origen neural y melanocítico presentan una considerable superposición morfológica e inmunohistoquímica, lo que ha llevado a confusiones diagnósticas y a un mayor interés por definir sus características diferenciales. Los estudios recientes han profundizado en el entendimiento de las neoplasias que pueden simular o compartir rasgos entre el neurofibroma y el melanoma desmoplásico, especialmente cuando existen fenómenos de diferenciación melanocítica dentro de tumores neurales o transformaciones desmoplásicas dentro de los melanomas.

El melanoma es un tumor maligno derivado de los melanocitos, células dendríticas originadas en la cresta neural y causales de la síntesis de melanina. Puede diseminarse tanto por vía linfática como por vía sanguínea y suele asentar sobre piel normal.(4).

La incidencia mundial ha incrementado desde 1970, en la cual se encuentra alrededor del 1.5% de todos los cánceres.(5) Según dato del GLOBOCAN En el año 2022 se encontró una prevalencia de 331,722 paciente en todo el mundo, generando una mortalidad total de 58,667 pacientes. Entre los tumores de piel, el melanoma cutáneo representa el 7.9% en México (2) siendo la incidencia de 1.7 por cada 100,000 habitantes y con una mortalidad de 0.53 pacientes por cada 100,000 habitantes. (3)

Dentro de la epidemiología de los melanomas, ésta es variable dependiendo de la edad, género, etnia y subtipo histológico. Antes de los 40 años es más común en mujeres, pero después de los 40 años es más común en hombres (5). Además, se han observado mayores tipos de incidencia en poblaciones blancas.

Los avances recientes en la catalogación de alteraciones genéticas en el melanoma han confirmado la existencia de subtipos de melanoma biológicamente distintos y han agregado matices a las características distintivas. Una gran cantidad de mutaciones somáticas con firmas reveladoras han identificado la radiación ultravioleta (UV) de fuentes naturales y artificiales como el principal mutágeno para la mayoría de los melanomas que se presentan en la piel expuesta al sol. En contraste, algunos melanomas, principalmente aquellos que surgen en sitios protegidos del sol, como las palmas, las plantas, el aparato ungueal (melanomas acrales), el tracto uveal del ojo

(melanoma uveal) y aquellos en las membranas mucosas (melanoma mucoso) carecen de firmas moleculares de radiación UV.(4) En este contexto, según la Clasificación de tumores de la OMS de 2023, los melanomas cutáneos se clasifican como melanomas que surgen en la piel expuesta al sol y melanomas que surgen en sitios protegidos del sol.(5)

Figura 1. Clasificación de Melanoma según la OMS.

Clasificación de la OMS de los melanomas cutáneos.	
Melanomas que surgen en la piel expuesta al sol	Melanoma de bajo CSD: SSM, melanoma nodular de bajo CSD
	Melanoma con CSD alto: melanoma maligno lentigo, melanoma nodular con CSD alto
	Melanoma desmoplásico: se asocia con mayor frecuencia a piel gravemente dañada por el sol.
Melanomas que surgen en pieles protegidas del sol o sin exposición conocida a los rayos UV	Melanoma de Spitz
	Melanoma acral
	Melanoma que surge de un nevo congénito
	Melanoma que surge en un nevo azul

El melanoma desmoplásico está compuesto por hebras de células alargadas y fusiformes, rodeadas de haces de colágeno maduro y gruesos. El componente estromal varía considerablemente entre una neoplasia y otra, mientras que algunas pueden ser hipo celulares y con colágeno estromal abundante, otras pueden contener menor cantidad de estroma.(5)

La localización de los melanomas desmoplásicos se empata con las del melanoma clásico, siendo la cabeza y el cuello los lugares con mayor predilección, sin embargo en mujeres es común encontrarlo en las piernas(6). También se han reportado casos en extremidades superiores e inferiores, así como en el labio inferior y mucosas. (7)

Las células del melanoma desmoplásico adquieren características histológicas de células neurales (neurofibromas, schwannoma, tumor maligno de la vaina del nervio

periférico), la llamada conformación neuroide.(6,7). Se caracteriza por ser células con citoplasma pálido a eosinófilo, con núcleo ondulado irregular. Se encuentra un estroma variable que a veces le da una apariencia mixoide y la Actividad mitótica que se encuentra es variable irregular.(6) De esta forma dentro de los diagnósticos diferenciales de un melanoma desmoplásico se encuentran los de tipo neural como Neurofibromas, schwannomas y tumor maligno de la vaina del nervio periférico, así como los no neurales como dermatofibroma, dermatofibrosarcoma protuberans, entre otros.

En cuanto a la inmunohistoquímica el melanoma desmoplásico es negativo para los marcadores clásicos de melanoma como HMB-45 y Melan-A y El único marcador confiable para diferenciar los melanocitos es el S100.(8)

Los neurofibromas son tumores no encapsulados que se centran en la dermis, a veces con un patrón de infiltración difuso. Se caracterizan por ser una neoplasia de fascículos delicados de células fusiformes a ovals y de citoplasma indistinto eosinófilo. El núcleo es hipercromático y ondulado y en ocasiones puede mostrar atípica significativa. Los llamados neurofibromas displásicos pueden llegar a tener una gran celularidad y atipia. Dentro de la inmunohistoquímica, al ser derivados de células de Schwann son positivos para la expresión de S100 y SOX-10.

El PRAME, Preferentially Expressed Antigen in Melanoma, por sus siglas en inglés es un antígeno que se expresa en melanomas cutáneos y oculares, mientras que su expresión en tejido normal representa testículo, glándulas sebáceas y en tumores benignos es limitada La detección de la expresión de la proteína PRAME mediante inmunohistoquímica en una cohorte de 400 tumores melanocíticos mostró inmunorreactividad nuclear difusa para PRAME en la mayoría de los melanomas metastásicos y primarios.(13)

Recientemente se documentó la expresión de PRAME en tumores no melanocíticos, donde se evaluó la expresión del antígeno en tejidos normales y en más de 5800 tumores humanos utilizando inmunohistoquímica, los resultados que arrojó dicho estudio fueron su inmunoexpresión en más del 50% de carcinomas endometriales (82%), carcinomas serosos uterinos (82%), carcinosarcomas uterinos (60%), carcinomas de células claras de ovario (90%), carcinomas serosos de ovario (63%),

carcinomas adenoides quísticos (81%), seminomas (78%), carcinomas tímicos (75%) y carcinomas de células basales (62%). En neoplasias malignas mesenquimales y neuroectodérmicas. Se expresó con menor frecuencia en sarcoma sinovial, liposarcoma mixoide, neuroblastoma y melanoma metastásico, en un 71%, 76%, 61% y 87% respectivamente. Además, PRAME se expresó de manera consistente en 4 melanomas que carecían de todos los marcadores de melanoma, incluida la proteína S100 y SOX10.(14)

El estudio de Schintler et al. reportó un caso de neurofibroma del nervio tibial que simulaba una metástasis ganglionar poplítea en un paciente con antecedente de melanoma maligno. En este caso, la presentación clínica y los hallazgos de imagen llevaron a un diagnóstico presuntivo de metástasis, sin embargo, el análisis histológico reveló una lesión benigna de tipo neurofibroma. Este caso subraya la dificultad de diferenciar entre lesiones benignas y malignas en pacientes con antecedentes de melanoma, destacando que las técnicas de imagen como la ecografía o la tomografía por emisión de positrones (PET) pueden inducir a errores diagnósticos debido a características morfológicas y funcionales superpuestas. El trabajo enfatiza la importancia del análisis histológico y la correlación con técnicas inmunohistoquímicas en la confirmación del diagnóstico y en la prevención de intervenciones quirúrgicas innecesarias.(15)

Por su parte, Pizem et al. realizaron un estudio sistemático sobre la expresión de marcadores melanocíticos en neurofibromas difusos, tanto pigmentados como no pigmentados. El hallazgo más relevante fue que un porcentaje significativo de neurofibromas difusos no pigmentados (36%) expresaban marcadores melanocíticos como Melan A, HMB-45 y MITF. Este descubrimiento amplió la comprensión de la diferenciación melanocítica dentro de los neurofibromas y evidenció un potencial sesgo diagnóstico, ya que estas lesiones podrían ser erróneamente interpretadas como melanomas o nevos congénitos con neurotización. Los autores recalcaron que esta diferenciación melanocítica puede reflejar la plasticidad de las células de la cresta neural, capaces de expresar fenotipos tanto schwannianos como melanocíticos. Asimismo, destacaron la importancia de correlacionar los hallazgos

inmunohistoquímicos con las características morfológicas para evitar diagnósticos erróneos que podrían alterar el manejo clínico y pronóstico del paciente.(16)

En una línea de investigación complementaria, Gerami analizaron una serie de casos de melanomas desmoplásicos que imitaban histológicamente a los neurofibromas, denominados neurofibroma-like desmoplastic melanomas (NFLDM). En su estudio, los autores evaluaron doce casos de melanoma desmoplásico con rasgos histológicos y citológicos muy similares al neurofibroma, lo que ocasionó diagnósticos iniciales erróneos como lesiones benignas. Los hallazgos más relevantes incluyeron una alta frecuencia de fibroplasia, infiltración difusa del tejido subcutáneo, circunscripción lateral pobre y presencia de agregados linfoides, características que pueden orientar al diagnóstico correcto. Sin embargo, se observó que los marcadores inmunohistoquímicos clásicos no fueron suficientes para diferenciar de forma confiable entre neurofibroma y melanoma desmoplásico, ya que ambos compartían positividad para S100 y SOX10. Los autores evaluaron el papel de PRAME y p53 como posibles herramientas discriminativas, observando que su positividad favorecía el diagnóstico de melanoma. Además, el estudio documentó recurrencias locales en casos inicialmente tratados como lesiones benignas, resaltando la necesidad de un diagnóstico preciso y de una escisión amplia en casos sospechosos.(17)

Finalmente, la revisión comparativa de estos estudios permite comprender cómo la diferenciación melanocítica en tumores neurales y la transformación neural en melanomas constituyen áreas de superposición biológico relevantes para la patología moderna. La reconocida variabilidad morfológica y fenotípica de estas neoplasias exige un abordaje integrador que combine las técnicas morfológicas tradicionales con la inmunohistoquímica y la biología molecular. En este contexto, los trabajos de Schintler, Pizem y Gerami aportan evidencia esencial para refinar los criterios diagnósticos y fortalecer las bases para investigaciones futuras en torno al continuo neural-melanocítico.

Justificación.

El melanoma desmoplásico y el neurofibroma son neoplasias de difícil diferenciación morfológica debido a sus características histológicas similares. Mientras que el melanoma desmoplásico es una variante agresiva del melanoma con una alta propensión a la invasión local, el neurotropismo, y metástasis en poco de tiempo de evolución, el neurofibroma es un tumor benigno derivado de células nerviosas, cuyo manejo clínico y pronóstico son radicalmente diferentes. Debido a estas similitudes histológicas, el diagnóstico preciso entre estas dos patologías es complicado y es de suma importancia realizarlo a tiempo para establecer un tratamiento adecuado y mejorar el pronóstico del paciente.

El uso de marcadores inmunohistoquímicos ha demostrado ser de gran utilidad para diferenciar entre neoplasias con características histológicas superpuestas. En este contexto, el antígeno preferentemente expresado en melanoma (PRAME) ha emergido como un marcador clave en la identificación de melanomas, particularmente útil para distinguir lesiones melanocíticas malignas de benignas.

Este estudio es de utilidad para determinar si PRAME puede proporcionar un valor diagnóstico confiable en la diferenciación entre melanoma desmoplásico y neurofibroma, dado que actualmente existen limitaciones en los métodos diagnósticos tradicionales basados en la morfología. La correcta identificación de estos tumores podría evitar diagnósticos erróneos y tratamientos innecesarios, mejorando así la precisión diagnóstica y la calidad de vida de los pacientes. Además, la evaluación de la utilidad de PRAME en este escenario podría contribuir al desarrollo de protocolos más efectivos para el diagnóstico de lesiones melanocíticas difíciles, optimizando los recursos clínicos y patológicos.

Actualmente No existe un análisis comparativo entre expresión de PRAME en melanoma y neurofibroma, por lo cual la realización del este análisis sería útil para valorar si la realización de PRAME es útil para realizar este diagnóstico diferencial.

Pregunta de investigación.

¿Cuál es la utilidad diagnóstica de la expresión del antígeno PRAME en la diferenciación entre melanoma desmoplásico y neurofibroma?

Objetivos.

- **Objetivo general:**

Identificar si PRAME es un marcador confiable para la realización del diagnóstico diferencial entre melanoma desmoplásico y neurofibroma.

- **Objetivos específicos:**

1. Evaluar la expresión de PRAME en biopsias de melanoma desmoplásico.
2. Evaluar expresión de PRAME en biopsias con neurofibroma.
3. Comparar La expresión entre ambas neoplasias.

Análisis de la información.

Se condensaron los aspectos más importantes de todos los artículos evaluados en una matriz de datos, la cual consiste en describir, autores, título y año de la publicación, características del estudio como tipo de estudio, objetivos del estudio, tamaño de la muestra, la intervención y los resultados. Además, se debe incluir la evaluación exhaustiva con los sistemas metodológicos GRADE Y OPMER.

El sistema GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) será utilizado para clasificar la calidad de la evidencia científica, considerando factores como el diseño del estudio, consistencia de los resultados, y sesgos, con niveles de calidad que van desde Alta hasta Muy Baja. Los estudios serán evaluados según estos criterios. (2)

La guía OPMER se empleó para evaluar la calidad metodológica de los estudios, enfocándose en aspectos como la claridad de los objetivos, selección adecuada de la población, variables definidas, análisis estadístico apropiado y diseño confiable. Los estudios fueron puntuados de 0 a 20, y se clasificaron como bien estructurados (más de 15 puntos), con calidad metodológica dudosa (11-14 puntos), o con metodología débil (menos de 10 puntos).

Ética.

El protocolo de investigación titulado "Uso del prame en el diagnostico diferencial entre melanoma desmoplásico y neurofibroma: una revisión sistematizada fue evaluado por el comité de ética; aprobado con el número de registro RS-06-25 Y con registro en COFEPRIS 17 CI 24 028 093

Metodología.

Se realizó una investigación documental por medio de una revisión sistemática, la cual incluyó una síntesis de la evidencia disponible, y posteriormente una evaluación exhaustiva sobre un tema de interés particular, utilizando, de manera rigurosa y meticulosa y herramientas metodológicas.(18)

En esta Revisión se analizaron artículos relacionados con la pregunta PICO anteriormente planteada: ¿Cuál es la utilidad diagnóstica de la expresión del antígeno PRAME en la diferenciación entre melanoma desmoplásico y neurofibroma?, lo anterior es descrito en el cuadro 1.

Cuadro 1. Pregunta PICO.

Paciente	Intervención	Comparación	Resultado
Pacientes con lesiones cutáneas sospechosas que requieren diferenciación diagnóstica entre ambas neoplasias.	Analizar las expresiones de PRAME en neurofibroma y melanoma desmoplásico en la literatura publicada	Comparación con, los métodos histopatológicos convencionales entre melanoma y neurofibroma sin la expresión de PRAME.	Aumentar la precisión diagnóstica para la diferenciación entre melanoma desmoplásico y neurofibroma, determinado por la expresión de PRAME.

Se estructuró la pregunta de investigación para junto al asesor clínico definir las palabras claves. La definición y sinónimos de las palabras clave verificaron en los tesauros especializados para definir los descriptores y sinónimos: DeCS, MeSH. Se localizaron sus respectivos sinónimos y descriptores específicos (Cuadro 2). Para realizar una estrategia de búsqueda combinando los DeCS, MeSH con los operadores booleanos AND y OR. (Cuadro 3)

Se elaboró un cuadro de descriptores en los cuales se integró términos DeCS y MeSH, se localizaron sus sinónimos y las variantes de las palabras clave de la revisión: melanoma, neurofibroma y el antígeno PRAME. Para el término melanoma, se incluyeron el descriptor principal de forma singular y plural, así como las expresiones “melanoma maligno” y su terminología en inglés. De Igual manera, para neurofibroma se realizó la misma acción. Finalmente, para PRAME se empleó el concepto suplementario “PRAME protein, human”, sus sinónimos relacionados, fueron “MAPE protein”, “PRAME antigen” y “Preferentially expressed antigen of melanoma”, lo cual permite identificar estudios que refieren el marcador según esta sinonimia.

Cuadro 2. De descriptores.

PALABRA CLAVE	DECS	SINÓNIMOS	MESH	SINONIMOS
1.Melanoma	Melanoma	Melanoma Maligno	Melanoma.	*Melanomas *Malignant Melanoma *Malignant *Melanomas *Melanoma, Malignant *Melanomas, Malignant
2.Neurofibroma	Neurofibroma	Neurofibromas	Neurofibroma	Neurofibromas
3.- PRAME			PRAME protein, human [Supplementary Concept]	°MAPE protein, human °PRAME antigen, human °Preferentially expressed antigen of melanoma protein, human

Posteriormente la búsqueda de información científica se efectuó mediante estrategias de búsqueda básica y avanzada y en idiomas español e inglés. Para lo mencionado se utilizaron descriptores MeSH y sinónimos relacionados con las palabras clave. La estrategia avanzada incorporó sinónimos y operadores booleanos para ampliar la sensibilidad de la búsqueda y asegurar la recuperación de literatura relevante.

Cuadro 3. De la estrategia de búsqueda

	Español	Inglés
Básica	("Melanoma"[MeSH Terms]) AND ("Neurofibroma"[MeSH Terms]) AND ("PRAME protein, human"[Supplementary Concept])	("Melanoma"[MeSH Terms]) AND ("Neurofibroma"[MeSH Terms]) AND ("PRAME protein, human"[Supplementary Concept])
Avanzada.	("Melanoma"[MeSH Terms]) OR melanoma maligno [tiab] AND ("Neurofibroma"[MeSH Terms]) AND ("PRAME protein, human"[Supplementary Concept])	("Melanoma"[MeSH Terms] OR Melanoma[tiab] OR "Malignant Melanoma"[tiab] OR "Melanomas"[tiab] OR "Melanomas, Malignant"[tiab] OR "Melanoma, Malignant"[tiab]) AND("Neurofibroma"[MeSH Terms] OR Neurofibroma[tiab] OR Neurofibromas[tiab]) AND ("PRAME protein, human"[Supplementary Concept] OR PRAME[tiab] OR "PRAME antigen, human"[tiab] OR "MAPE protein, human"[tiab] OR "Preferentially expressed antigen of melanoma protein, human"[tiab])

Cuadro 4. Resultados.

FUENTE DE INFORMACIÓN	RESULTADOS	FILTROS (Ti/Ab)	Criterios de inclusión y exclusión.	Total
PUBMED	13	5	5	5
BVS	8	2	0	0
CLARIVATE	2	1	1	0
WILEY	17	3	3	2
MEDIC LATINA	10	2	1	1
ACADEMIC SEARCH ULTIMATE.	27	8	6	6
TRIP MEDICAL DATABASE	265	7	6	5
OVID	13	2	2	2
RECUPERACIÓN SECUNDARIA.				0
TOTAL	355	29	24	21

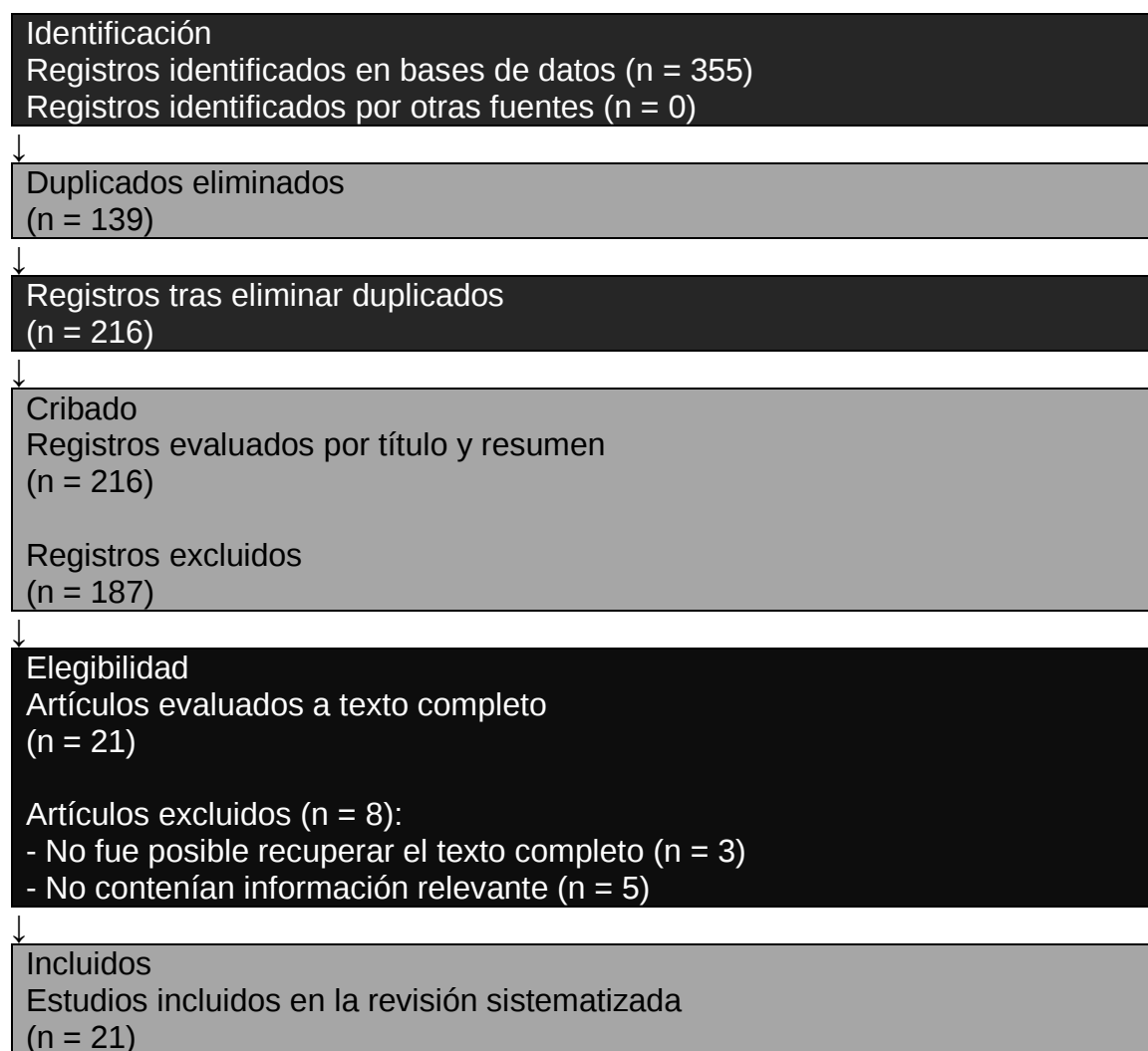
Se encontraron un total de 139 duplicados.

En la base de datos TRIP MEDICAL DATA BASE, solo se utilizaron las palabras clave Neurofibroma y Melanoma, por la especificidad del tema.

Un artículo de CLARIVATE no fue recuperado, así como tampoco fue posible un artículo de Trip Medical Data Base. De la misma manera un artículo de Wiley Online library no ha podido ser recuperado.

El proceso de identificación, selección e inclusión de estudios para la presente revisión sistemática se llevó a cabo mediante las recomendaciones de la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Se realizó la búsqueda inicial en las bases de datos para posteriormente seguir en la selección final de los estudios conforme a los criterios de inclusión y exclusión. Las razones para la eliminación fueron el registro de duplicados y además se sometieron los elementos seleccionados, para su evaluación y lograr la elegibilidad mediante la revisión de títulos y abstractos, resúmenes y por último los textos completos, garantizando así la transparencia, reproducibilidad y rigor metodológico del proceso de selección de la evidencia.

Figura 2. Flujograma Prisma.



Nota: Diagrama elaborado conforme a las recomendaciones PRISMA 2020.

Cuadro 5. De las características del estudio.

#	Artículo	Diseño del estudio	Objetivos del estudio	Tamaño de la muestra	Duración del estudio
1	Schintler et al., 2010	Reporte de caso clínico	Describir un neurofibroma del nervio tibial que simuló metástasis ganglionar en melanoma	1 paciente	No aplicable
2	Bourgeau & Gardner, 2024	Revisión narrativa de la literatura	Revisar nuevas aplicaciones de inmunohistoquímica en dermatopatología y tejidos blandos	No aplica	No aplicable
3	Cadwell et al., 2021	Estudio observacional retrospectivo	Evaluar la utilidad diagnóstica de PRAME en tumores de vaina nerviosa periférica	138 pacientes	No especificada
4	Cammareri et al., 2023	Estudio observacional retrospectivo	Analizar expresión de PRAME en tumores de tejidos blandos y mimetizadores	350 casos	No especificada
5	Lezcano et al. 2018	Revisión narrativa	Revisar la expresión y utilidad diagnóstica de PRAME en tumores melanocíticos	No aplica	No aplicable
6	Elsensohn et al., 2017	Estudio observacional comparativo retrospectivo	Evaluar la utilidad de p53 por inmunohistoquímica para diferenciar melanoma desmoplásico de neurofibroma	40 casos (20 melanomas desmoplásicos, 20 neurofibromas)	No especificada
7	Friedrich et al., 2018	Reporte de caso clínico	Describir un neurofibroma difuso pigmentado en paciente con neurofibromatosis tipo 1 y discutir diagnóstico diferencial con melanoma	1 paciente	No aplicable
8	Gerami et al., 2020	Serie de casos retrospectiva	Describir características clinicopatológicas de melanomas desmoplásicos que simulan neurofibromas	12 casos	No especificada
9	Hrycaj et al., 2022	Estudio observacional comparativo retrospectivo	Evaluar la utilidad de PRAME para diferenciar melanoma fusocelular de MPNST y otros tumores sarcomatoides	195 tumores (41 melanomas fusocelulares, 38 MPNST, otros)	No especificada
10	Kaczorowski et al., 2022	Estudio observacional descriptivo sistemático	Evaluar la expresión de PRAME por inmunohistoquímica en más de 5800 tumores humanos	>5800 tumores	No especificada
11	Kletska et al., 2024	Serie de casos observacional retrospectiva	Describir diferenciación schwannianos y perineuriomatosa en nevos melanocíticos congénitos gigantes	10 pacientes / 11 lesiones	No especificada
12	Koch et al., 2023	Estudio observacional analítico con validación diagnóstica	Evaluar análisis computarizado estandarizado de PRAME para diferenciar nevos displásicos de melanomas de extensión superficial	81 especímenes (64 cohorte evaluación, 17 validación)	No especificada
13	Kunc et al., 2023	Revisión sistemática y meta-análisis de exactitud diagnóstica	Determinar sensibilidad, especificidad y punto de corte óptimo de PRAME para diferenciar melanoma cutáneo primario de lesiones benignas	26 estudios / 2915 lesiones melanocíticas	No aplicable
14	Lezcano et al., 2023	Revisión narrativa / artículo educativo	Revisar aplicaciones, utilidad diagnóstica y limitaciones de PRAME en dermatopatología	No aplica	No aplicable
15	Mark et al., 2023	Reporte de caso clínico	Describir un tumor de Spitz con diferenciación neural inusual y discutir diagnóstico diferencial	1 paciente	No aplicable
16	Nonaka et al., 2008	Estudio observacional comparativo por inmunohistoquímica	Evaluar Sox10 como marcador pan-schwanniano y melanocítico frente a S100	Más de 200 tumores (melanomas, MPNST, neurofibromas, otros)	No especificada
17	Pižem et al., 2013	Estudio observacional retrospectivo	Evaluar diferenciación melanocítica en neurofibromas difusos no pigmentados y su impacto diagnóstico	28 neurofibromas difusos; 47 controles	No especificada
18	Ricci et al., 2022	Revisión narrativa con experiencia institucional	Revisar el uso de inmunohistoquímica en el diagnóstico del melanoma cutáneo e integrar la experiencia de un centro único	No aplica (revisión; experiencia de centro único)	No aplicable
19	Stefansson et al., 1982	Estudio observacional descriptivo por inmunohistoquímica	Evaluar la expresión de la proteína S-100 en tumores derivados de células de Schwann y melanocitos	Múltiples tumores de tejidos blandos (más de 20 entidades; número total >100 muestras)	No especificada

20	Țăpoi et al., 2023	Revisión narrativa de la literatura	Revisar las características histológicas, inmunohistoquímicas y moleculares de melanomas cutáneos indiferenciados/desdiferenciados	No aplica	No aplicable
21	Zboras et al., 2024	Estudio observacional retrospectivo comparativo	Evaluar la utilidad diagnóstica de PRAME para diferenciar melanomas delgados de nevos melanocíticos	46 melanomas delgados y 39 nevos melanocíticos	2014–2019

Características generales de los estudios.

En la presente revisión sistemática se incluyeron 21 estudios que abordaron aspectos histopatológicos, inmunohistoquímicos y diagnósticos relacionados con el melanoma, tumores melanocíticos complejos y neoplasias de la vaina del nervio periférico, con especial énfasis en el melanoma desmoplásico y sus principales diagnósticos diferenciales

Los estudios incluidos fueron publicados entre 1982 y 2024, lo que refleja un amplio rango temporal en el desarrollo del conocimiento sobre estas entidades y evidencia la persistente dificultad diagnóstica que representan a lo largo del tiempo. (19,26,34,36) En cuanto al diseño metodológico, se observó una heterogeneidad considerable. Se identificaron seis revisiones narrativas de la literatura (19,28,29,33,35,37), siete estudios observacionales retrospectivos, tanto descriptivos como comparativos (16,16,20,21,23,25,33,36), cuatro estudios observacionales con enfoque específico en inmunohistoquímica (21,27,31,38) y cuatro reportes de caso clínico (15,17,24,30).

La mayoría de los trabajos correspondieron a diseños observacionales, lo cual es consistente con la naturaleza diagnóstica y descriptiva del tema abordado. No se identificaron ensayos clínicos ni estudios prospectivos controlados en la literatura analizada.

Objetivos de los estudios

Los objetivos de los estudios incluidos mostraron también una marcada heterogeneidad, aunque todos convergieron en la problemática diagnóstica entre melanoma y entidades mimetizadoras, particularmente tumores de la vaina del nervio periférico. Un número importante de trabajos evaluó la utilidad de marcadores inmunohistoquímicos, destacando PRAME, así como S100, SOX10, Melan-A y HMB-

45, tanto en melanoma como en tumores schwannianos y lesiones relacionadas (3,20,21,23,25,27,31,33,37).

Un subconjunto de los estudios se centró de manera específica en el diagnóstico diferencial entre melanoma desmoplásico y neurofibroma, abordándolo de forma directa mediante análisis comparativos inmunohistoquímicos o a través de la descripción de casos con presentación clínica e histológica engañosa (15,17,23,24).

Otros estudios analizaron esta problemática de forma indirecta, mediante la evaluación de marcadores aplicables a escenarios diagnósticos complejos, como melanomas fusocelulares, melanomas indiferenciados o tumores sarcomatoides que simulan neoplasias neurales (16,25,35).

Asimismo, varias revisiones se enfocaron en la actualización del conocimiento sobre entidades melanocíticas complejas, incluyendo melanoma desmoplásico, melanoma indiferenciado o desdiferenciado, así como tumores con diferenciación neural o mixta, resaltando los retos diagnósticos que estos representan en la práctica diaria (29,33,35,37).

Tamaño de la muestra.

El tamaño de la muestra de los estudios incluidos mostró una amplia variabilidad. Los reportes de caso incluyeron un solo paciente (15,24,30) , mientras que los estudios observacionales retrospectivos analizaron desde 20 hasta más de 100 casos, dependiendo del número de entidades tumorales evaluadas (16,20,23,25,36).

Los estudios comparativos incluyeron combinaciones de melanomas convencionales, desmoplásicos, delgados (melanomas convencionales de bajo espesor), así como nevos melanocíticos y tumores de la vaina del nervio periférico, particularmente neurofibromas y tumores malignos de la vaina nerviosa periférica (16,23,25,36).

Algunos estudios sistemáticos de inmunohistoquímica incluyeron series muy amplias de tumores, con análisis simultáneo de múltiples entidades y marcadores; sin embargo, en la presente revisión el enfoque se limitó a los marcadores inmunohistoquímicos previamente mencionados, principalmente PRAME y marcadores melanocíticos clásicos (3,27).

Los artículos de revisión no reportaron tamaño de muestra cuantificables, dado su enfoque teórico y de síntesis de la literatura disponible (19,29,33,35,37).

Distribución geográfica

En relación con la distribución geográfica, los estudios incluidos provinieron principalmente de América del Norte y Europa, con una representación menor de países de Asia. La mayor proporción de publicaciones correspondió a Estados Unidos, seguido por países europeos como Italia, Alemania, España, el Reino Unido y Europa del Este (3,19–21,23,25,27,33,36,37).

Algunos estudios fueron realizados en centros únicos, mientras que otros correspondieron a colaboraciones institucionales o series multicéntricas, particularmente aquellos con grandes cohortes inmunohistoquímicas (3,27)

En conjunto, las características de los estudios incluidos pueden resumirse de la siguiente manera:

Predominio de diseños observacionales y descriptivos.

Enfoque principal en la evaluación inmunohistoquímica y diagnóstica.

Tamaños de muestra heterogéneos, con predominio de series pequeñas a moderadas.

Amplia diversidad geográfica, con mayor representación de Estados Unidos y Europa.

Cuadro 6. Datos bibliográficos del estudio.

#	Autor(es)	Año de publicación	Título del estudio	Revista o fuente	País de origen del estudio	Tipo de publicación
1	Schintler et al.(15)	2010	Neurofibroma of the Tibial Nerve Mimicking Popliteal Lymph Node Metastasis in Malignant Melanoma	Melanoma Research	Austria	Reporte de caso
2	Bourgeau & Gardner. (19)	2024	Immunohistochemistry Update in Dermatopathology and Bone and Soft Tissue Pathology	Surgical Pathology Clinics	Estados Unidos	Revisión narrativa
3	Cadwell et al.(20)	2021	PRAME Expression in Malignant, but Not Benign, Peripheral Nerve Sheath Tumors	The American Journal of Surgical Pathology	Estados Unidos	Artículo original
4	Cammareri et al.(21)	2023	PRAME immunohistochemistry in soft tissue tumors and mimics: a study of 350 cases	The American Journal of Surgical Pathology	Italia	Artículo original
5	Lezcano et al.(22)	2018	PRAME Expression in Melanocytic Tumors	Archives of Pathology & Laboratory Medicine	Estados Unidos	Revisión narrativa
6	Elsensohn et al.(23)	2017	Distinguishing Neurofibroma From Desmoplastic Melanoma: The Value of p53	The American Journal of Dermatopathology	Estados Unidos	Artículo original
7	Friedrich et al. (24)	2018	Pigmented (melanotic) diffuse neurofibroma of the back in neurofibromatosis type 1	Journal of Oral and Maxillofacial Pathology	Alemania	Reporte de caso
8	Gerami et al.(17)	2020	Desmoplastic Melanomas Mimicking Neurofibromas	The American Journal of Surgical Pathology	Estados Unidos	Serie de casos
9	Hrycaj et al.(25)	2022	PRAME expression in spindle cell melanoma, malignant peripheral nerve sheath tumour, and other cutaneous spindle cell neoplasms	Histopathology	Reino Unido	Artículo original
10	Kaczorowski et al.(3)	2022	PRAME Expression in Cancer. A Systematic Immunohistochemical Study of 5800 Epithelial and 19Nonepithelial Tumors	The American Journal of Surgical Pathology	Estados Unidos	Artículo original
11	Kletskeya et al.(26)	2024	Schwannian and Perineuriomatous Differentiation in a Series of Giant Congenital Melanocytic Nevi	The American Journal of Surgical Pathology	Estados Unidos	Serie de casos
12	Koch et al.(27)	2023	Standardized Computer-Assisted Analysis of PRAME Immunoreactivity in Dysplastic Nevi and Superficial Spreading Melanoma	Cancers	Alemania	Artículo original
13	Kunc et al.(28)	2023	Diagnostic test accuracy meta-analysis of PRAME in distinguishing primary cutaneous melanomas from benign melanocytic lesions	Journal of the American Academy of Dermatology	Estados Unidos	Revisión sistemática y metaanálisis
14	Lezcano et al.(29)	2023	Immunohistochemistry for PRAME in Dermatopathology	Seminars in Diagnostic Pathology	Estados Unidos	Revisión narrativa
15	Mark et al.(30)	2023	Nodule on the posterior calf with unusual melanocytic and neural findings	Journal of Cutaneous Pathology	Estados Unidos	Reporte de caso
16	Nonaka et al.(31)	2008	Sox10: A Pan-Schwannian and Melanocytic Marker	The American Journal of Surgical Pathology	Estados Unidos	Artículo original
17	Pižem et al.(32)	2013	Melanocytic differentiation is present in a significant proportion of nonpigmented diffuse neurofibromas	The American Journal of Surgical Pathology	Eslovenia / Estados Unidos	Artículo original
18	Ricci et al.(33)	2022	Cutaneous Melanomas: A Single Center Experience on the Usage	International Journal of	Italia	Revisión narrativa

			of Immunohistochemistry Applied for the Diagnosis	Molecular Sciences		
19	Stefansson et al.(34)	1982	S-100 Protein in Soft-Tissue Tumors Derived From Schwann Cells and Melanocytes	The American Journal of Pathology	Estados Unidos	Artículo original
20	Țăpoi et al. (35)	2023	Primary Undifferentiated/Dedifferentiated Cutaneous Melanomas—A Review on Histological, Immunohistochemical, and Molecular Features	International Journal of Molecular Sciences	Rumania	Revisión narrativa
21	Zboras et al.(36)	2024	PRAME Immunohistochemistry in Thin Melanomas Compared to Melanocytic Nevi	Diagnostics	Rumania	Artículo original

Datos bibliográficos de los estudios.

Los datos bibliográficos de los estudios incluidos muestran un interés sostenido en el análisis de las neoplasias melanocíticas, los tumores de la vaina del nervio periférico y el uso de herramientas inmunohistoquímicas para su diagnóstico diferencial. Este interés puede apreciarse a lo largo de un amplio periodo temporal, reflejado en publicaciones que abarcan desde 1982 hasta 2024, lo que evidencia la evolución histórica del conocimiento y la persistencia de retos diagnósticos en estas entidades (16,31,39,37,29,19,33)

Distribución temporal de las publicaciones

Los estudios incluidos fueron publicados en un periodo amplio que abarca desde 1982 hasta 2024. Se identificó un incremento progresivo en el número de publicaciones a partir de la década de los años 2000, con un aumento más marcado en los últimos diez años, periodo en el cual se concentró la mayor proporción de estudios relacionados con inmunohistoquímica diagnóstica y con el uso de PRAME como marcador auxiliar en patología cutánea (3,20–22,27–29). Este comportamiento temporal se correlaciona con la dificultad histórica para diferenciar lesiones melanocíticas y tumores neurales, así como con el incremento sostenido en la disponibilidad y aplicación de técnicas inmunohistoquímicas en las últimas décadas.

Las publicaciones más antiguas se enfocaron principalmente en la caracterización inmunohistoquímica de tumores derivados de melanocitos y células de Schwann, particularmente mediante el uso de marcadores clásicos como S-100 y, posteriormente, SOX10 (31,34). En contraste, los estudios más recientes abordaron aplicaciones diagnósticas específicas, revisiones narrativas, revisiones sistemáticas

con metaanálisis y análisis comparativos de marcadores inmunohistoquímicos, centrándose de manera predominante en PRAME como herramienta auxiliar para distinguir entidades melanocíticas complejas y sus principales diagnósticos diferenciales (3,20,21,25,27–29,36).

Tipo de publicación

En cuanto al tipo de publicación, los estudios incluidos se distribuyeron en diferentes categorías. Existen artículos originales que constituyeron el grupo predominante, incluyendo estudios observacionales retrospectivos y análisis inmunohistoquímicos enfocados en melanomas, tumores fusocelulares y neoplasias de la vaina del nervio periférico (3,16,20,21,23,25,27,31,34,36).

Las revisiones narrativas de la literatura aportaron síntesis y actualizaciones sobre melanoma, melanoma desmoplásico y el uso de marcadores inmunohistoquímicos en dermatopatología, con énfasis en PRAME y otros marcadores complementarios (19,22,29,33,35).

Se incluyó una revisión sistemática con metaanálisis, enfocada en la precisión diagnóstica de PRAME para diferenciar melanoma cutáneo primario de lesiones melanocíticas benignas (28).

Asimismo, los reportes de caso clínico y series pequeñas describieron casos complejos y diagnósticos pocos frecuentes, relacionados con melanoma y tumores neurales, ilustrando las dificultades diagnósticas que pueden presentarse al enfrentar estas neoplasias en la práctica clínica (15,24,30).

La diversidad de tipos de publicación refleja un cuerpo de evidencia compuesto principalmente por estudios descriptivos y analíticos, complementados por trabajos de síntesis de la literatura.

Revistas y fuentes de publicación

Los estudios fueron publicados en revistas especializadas de patología quirúrgica, dermatopatología, oncología y ciencias biomédicas, con un enfoque específico en el diagnóstico histopatológico e inmunohistoquímico. Entre las fuentes se incluyeron revistas internacionales reconocidas (3,19–21,23,25,27,33,36).

Distribución geográfica de los estudios

En relación con el país de origen, la mayoría de los estudios incluidos fueron realizados en América del Norte y Europa, con una representación predominante de Estados Unidos. Otros países frecuentemente representados incluyeron Italia, Alemania, Reino Unido, Eslovenia y Rumania, así como algunos estudios provenientes de Asia, lo cual refleja tanto la mayor prevalencia de melanoma en estas regiones como la concentración de centros de referencia con disponibilidad de técnicas avanzadas de inmunohistoquímica (16,17,19–23,25–27,31,33,34,36,38)

Autoría y colaboración institucional

Los estudios incluidos fueron realizados por grupos académicos especializados en anatomía patológica quirúrgica y dermatopatología, en su mayoría provenientes de instituciones hospitalarias y universitarias. Algunos trabajos correspondieron a estudios de un solo centro, mientras que otros fueron producto de colaboraciones institucionales o análisis multicéntricos, particularmente en el caso de estudios inmunohistoquímicos de gran tamaño y de la revisión sistemática con metaanálisis (3,21,27,28).

Cuadro 7. Artículos y resultados de evaluaciones de GRADE y OPMER.

#	Autor	Título	Sistema GRADE	Sistema OPMER
1	Schintler et al., 2010	Neurofibroma of the Tibial Nerve Mimicking Popliteal Lymph Node Metastasis in Malignant Melanoma	Muy baja	6/20
2	Bourgeau & Gardner, 2024	Immunohistochemistry Update in Dermatopathology and Bone and Soft Tissue Pathology	Baja–moderada	14/20
3	Cadwell et al., 2021	PRAME Expression in Malignant, but Not Benign, Peripheral Nerve Sheath Tumors	Moderada	16/20
4	Cammareri et al., 2023	PRAME immunohistochemistry in soft tissue tumors and mimics: a study of 350 cases	Moderada	17/20
5	Lezcano, 2018	PRAME Expression in Melanocytic Tumors	Baja	13/20
6	Elsensohn et al., 2017	Distinguishing Neurofibroma From Desmoplastic Melanoma: The Value of p53	Moderada	15/20
7	Friedrich, 2018	Pigmented (melanotic) diffuse neurofibroma of the back in NF1	Muy baja	6/20
8	Gerami et al., 2020	Desmoplastic Melanomas Mimicking Neurofibromas	Baja	13/20
9	Hrycaj et al., 2022	PRAME expression in spindle cell melanoma and MPNST	Moderada	16/20
10	Kaczorowski et al., 2022	PRAME Expression in Cancer: a study of 5800 tumors	Alta	19/20
11	Kletska et al., 2024	Schwannian and Perineuriomatous Differentiation in Giant Congenital Nevi	Baja	12/20
12	Koch et al., 2023	Computer - assisted analysis of PRAME in dysplastic nevi and melanoma	Moderada	16/20
13	Kunc et al., 2023	Diagnostic accuracy meta- analysis of PRAME	Alta	19/20
14	Lezcano et al., 2023	Immunohistochemistry for PRAME in Dermatopathology	Baja–moderada	14/20
15	Mark et al., 2023	Nodule on the posterior calf with unusual melanocytic and neural findings	Muy baja	6/20
16	Nonaka et al., 2008	Sox10: A Pan - Schwannian and Melanocytic Marker	Moderada	15/20
17	Pižem et al., 2013	Melanocytic differentiation in diffuse neurofibromas	Moderada	15/20
18	Ricci et al., 2022	Cutaneous Melanomas: Single - center experience on IHC	Baja	13/20
19	Stefansson et al., 1982	S- 100 Protein in Soft - Tissue Tumors	Moderada	15/20
20	Țăpoi et al., 2023	Primary Undifferentiated/Dedifferentiated Cutaneous Melanomas	Baja–moderada	14/20
21	Zboraș et al., 2024	PRAME IHC in Thin Melanomas Compared to Nevi	Moderada	16/20

Evaluación de GRADE y OPMER; Evaluación metodológica y certeza de la evidencia

Todos los estudios analizados en este trabajo, fueron evaluados de manera rigurosa y sistemática con los sistemas GRADE y OPMER, con el objetivo de describir la certeza de la evidencia y la calidad metodológica de los trabajos analizados.

Resultados según el sistema GRADE

La comparación de la certeza de la evidencia mostró niveles bajos a moderados, sin lograr identificar estudios de alta certeza. Obteniendo una clasificación de la siguiente manera:

- Certeza muy baja en 3 estudios que representa el 14.3% (15,24,30),
- Certeza baja en 5 estudios siendo un total de 23.8% (17,22,26,33).
- Certeza baja–moderada en 6 estudios que corresponden al 28.6% (19,29,35)
- Certeza moderada en 7 estudios, un tercio del total (33.3%) (16,20,21,23,25,27,31,34,36).

De una manera más descriptiva, los estudios con certeza muy baja corresponden principalmente a reportes de caso y descripciones clínicas aisladas, dichos artículos tienen tamaños de muestra limitados por lo cual tienen ausencia de comparación sistemática (15,24,30). Los estudios con certeza baja fueron revisiones narrativas y estudios descriptivos retrospectivos (17,22,26,33), mientras que aquellos agrupados en certeza baja–moderada y moderada correspondieron a estudios observacionales comparativos y análisis inmunohistoquímicos, estos a su vez contaron con un mayor número de casos y objetivos claramente definidos (16,19–21,23,25,27,29,31,34–36). La ausencia de estudios con certeza alta nos demuestra la falta de ensayos clínicos, así como estudios prospectivos o diseños controlados en este rubro de la patología quirúrgica, esto debido a la naturaleza diagnóstica de la entidad.

Resultados según el sistema OPMER

La evaluación mediante el sistema OPMER nos mostros una variabilidad amplia en la calidad metodológica de los estudios incluidos, los puntajes que se obtuvieron oscilaron entre 6/20 y 19/20, con una clara predominancia de rangos intermedios. La distribución cuantitativa fue de la siguiente manera:

- Calidad metodológica baja ($\leq 10/20$) en 4 estudios que se adecuan al 19.0% (15,24,30)

- Calidad baja–intermedia (11–13/20) en 6 estudios que fueron el 28.6% (17,22,26,33)
- Calidad intermedia (14–15/20) en 7 estudios que representan un tercio del total (33.3%) (16,19,23,29,31,35)
- Calidad intermedia–alta ($\geq 16/20$) en 4 estudios que abarcan el 19.0% (20,21,25,27,36).

Los puntajes OPMER más bajo están asociados a estudios con diseño descriptivo simple y reportes de caso, mostrando concordancia con los estudios con certeza muy baja según GRADE (15,24,30). Contrastantemente los estudios con puntajes OPMER $\geq 14/20$ presentaron objetivos claramente definidos, análisis sistemático de los resultados y metodologías reproducibles. (16,19,19–21,23,25,27,29,31,34–36)

Relación entre los sistemas GRADE y OPMER

Al conjuntar ambos sistemas se mostró una concordancia general entre la certeza de la evidencia y la calidad metodológica, así pues los estudios que representan la mayor proporción del total (aquellos con certeza GRADE moderada) se concentraron en rangos OPMER de 14–16/20, y de la misma manera corresponden a una calidad metodológica intermedia (16,20,20,21,23,25,27,31,34,36). De igual forma y concordante los estudios con certeza muy baja según GRADE presentaron puntajes OPMER $\leq 10/20$, reflejando baja calidad metodológica (15,24,30). Algunos de los estudios que fueron clasificados como baja–moderada en sistema GRADE alcanzaron puntajes OPMER de nivel intermedio, evidenciando que el primer sistema prioriza el tipo de diseño del estudio, mientras que OPMER permite una evaluación más detallada de la calidad metodológica (19,29,35).

Síntesis de la calidad de la evidencia

En conjunto, los resultados muestran que el dos tercios de los estudio (que representan el 66.7%) presentaron una certeza de evidencia baja a baja–moderada según GRADE (17,19,22,26,29,33,35), mientras que el 52.3% de los estudios obtuvieron puntajes OPMER $\geq 14/20$, lo que indica una calidad metodológica aceptable para sustentar

conclusiones diagnósticas (16,19,19–21,23,25,27,29,31,34–36) Solo el 19.0% de los estudios alcanzaron puntajes OPMER $\geq 16/20$, reflejando una proporción limitada de estudios con calidad metodológica elevada (20,21,25,27,36)

Desde una perspectiva global, la evidencia disponible sobre el uso de PRAME en el diagnóstico diferencial entre melanoma desmoplásico y neurofibroma se fundamenta principalmente en estudios observacionales retrospectivos con enfoque inmunohistoquímico, complementados por un número menor de estudios de síntesis de la literatura. Si bien estos trabajos aportan información relevante para la práctica diagnóstica, la variabilidad en la calidad metodológica condiciona la certeza global de los hallazgos

Cuadro 8. Conclusiones de artículos.

#	Autores y año	Título	Tipo	Descripción del Estudio	Resultados
1	Lezcano et, al 2023	Immunohistochemistry for PRAME in Dermatopathology		En una serie de 155 melanomas cutáneos primarios, evaluamos la prevalencia y la extensión de la expresión de PRAME detectada mediante inmunohistoquímica. Estos incluyeron melanomas in situ e invasivos de una amplia variedad de subtipos histológicos, incluyendo melanoma de extensión superficial, melanoma lentigo maligno, melanoma acral, melanoma desmoplásico y melanoma nodular no desmoplásico.	Solo el 35 % de los melanomas desmoplásicos presentaron positividad difusa para PRAME. En los casos de melanoma desmoplásico en los que solo un subconjunto de células tumorales fue positivo para PRAME, estas frecuentemente correspondían al componente in situ del tumor o al componente invasivo no desmoplásico de los melanomas desmoplásicos mixtos.
2	Mark et, al 2023	Nodule on the posterior calf with unusual melanocytic and neural findings.	Reporte de caso.	Un femenino de 22 años, se presentó con una tumoración en el gemelo, compuesto por una gran proliferación melanocítica compuesta, predominantemente intradérmica, de aspecto atípico. El componente dérmico presentaba características neurales se incluyeron como diagnósticos diferenciales nevo de Spitz vs melanoma, neurofibroma, schwannomas tumor aneal y dermatofibroma	La tinción débil/focal para PRAME en las células de la unión sin expresión dérmica descartó un melanoma invasivo
3	Ricci et, al 2022	Cutaneous Melanomas: A Single Center Experience on the Usage of Immunohistochemistry Applied for the Diagnosis	Artículo de revisión con y experimental.	Artículo de revisión que tiene como objetivo analizar y resumir todos los datos relacionados con inmunohistoquímica y que puedan ser potencialmente útiles para el diagnóstico de melanoma cutáneo, facilitando	Se recomienda utilizar PRAME junto con otro marcador melanocítico, (HMB-45 o MART-1) solo en entornos diagnósticos adecuadamente

				así la correcta aplicación de cada uno en la práctica diaria.	seleccionados e integrando este resultado con el examen histológico, otros análisis inmunohistoquímicos y técnicas moleculares en lesiones melanocíticas "realmente difíciles de diagnosticar". Se recomienda a como herramienta diagnóstica adicional, únicamente en el contexto del melanoma desmoplásico, especialmente para el diagnóstico diferencial entre el melanoma desmoplásico tipo neurofibroma y el neurofibroma.
4	Bourgeau et, al 2023	Immunohistochemistry Update in Dermatopathology and Bone and Soft Tissue Pathology	Revisión de la literatura.	El artículo revisa el papel de diferentes marcadores inmunohistoquímicos en la dermatopatología, patología de hueso y tejidos blandos, incluyendo el marcador PRAME	Solo el 56% de los melanomas de células fusiformes y el 35% de los melanomas desmoplásicos son difusamente positivos.
5	Cadwell et, al 2021	Preferentially Expressed Antigen in Melanoma (PRAME) Expression in Malignant, but Not Benign, Peripheral Nerve Sheath Tumors	Estudio experimental	Para valorar la sensibilidad y especificidad del PRAME, se evaluaron 138 tumores de pacientes; 82 tumores malignos del nervio periférico, 56 tumores benignos del nervio periférico, donde se incluyeron 25 neurofibromas.	Un neurofibroma plexiforme y un schwannomas mostraron tinción débil (1+ según los autores, lo que equivale a <5% de células tumorales) por lo que se consideraron negativos. Ninguno de los tumores benignos expresó positividad de PRAME, (0/56, 0,0%; $p = 8,9 \times 10^{-18}$, prueba exacta de Fisher).
6	Lezcano C, et al, 2018	PRAME Expression in Melanocytic Tumors.	Estudio experimental	Estudio que intento determinar por inmunohistoquímica la expresión de PRAME, en melanomas primarios, metastásico, nevos y lentigos solares.	En este estudio se encontró alta frecuencia de expresión de PRAME en melanoma convencional (alrededor de 90%) y baja en desmoplásicos (35%). La mayor parte de los nevos melanocíticos fueron completamente negativos para PRAME.
7	Gerami et, al 2020	Desmoplastic Melanomas Mimicking Neurofibromas	Estudio experimental	Se estudiaron las características histológicas de 12 melanoma desmoplásico, Neurofibroma-like y adicionalmente se evaluó la expresión de PRAME en 10 Melanomas desmoplásicos clásicos y 10 neurofibromas.	De los 10 melanomas desmoplásicos evaluados para PRAME 8 mostraron algún grado de positividad y de estos 6 mostraron positividad fuerte. En

					contraste ningún neurofibroma mostro expresión.
8	Hrycaj et al 2022	PRAME expression in spindle cell melanoma, malignant peripheral nerve sheath tumor, and other cutaneous sarcomatoid neoplasms: a comparative analysis		Estudio que evaluó la expresión de PRAME en tejidos normales y en más de 5800 tumores, 3627 epiteliales y 2213 no epiteliales.	Se evaluaron 35 neurofibromas, con una expresión de 0%, *****
9	Kletska et al.	Schwannian and Perineuriomatous Differentiation in a Series of Giant Congenital Melanocytic Nevi			Los autores refieren la confusión entre melanocitos con diferenciación neuronal y tumores de nervio periférico con diferenciación melanocítica, describen una serie de lesiones originadas en nevos melanocíticos congénitos, uno de ellos a neurofibroma, con atipia en el cual PRAME fue positivo.
10	Pižem et al., 2013	Melanocytic Differentiation Is Present in a Significant Proportion of Nonpigmented Diffuse Neurofibromas	Estudio observacional retrospectivo	Evaluar diferenciación melanocítica en neurofibromas difusos no pigmentados y su impacto diagnóstico	Reportan que tanto clínica como histopatológicamente los neurofibromas pueden causar confusión con Melanoma desmoplásico. Muchos NF muestran alguna positividad parcial para Melan A, MITF y HMB-45, importante para el diagnóstico diferencial entre y melanoma tipo neurofibroma y entre neurofibroma difuso, sin embargo, no se habla del uso de PRAME en el artículo.
11	Elsensohn et al., 2017	Distinguishing Neurofibroma from Desmoplastic Melanoma: The Value of p53	Estudio observacional comparativo retrospectivo	Evaluar la utilidad de p53 por inmunohistoquímica para diferenciar melanoma desmoplásico de neurofibroma	Los autores encontraron la misma problemática sin embargo se usa el P53, 95% Positividad de P53 En MD y 100% de negatividad en neurofibroma. Marcador adyuvante.
12	Tápoi et al., 2023	Primary Undifferentiated/Dedifferentiated Cutaneous Melanomas—A Review on Histological, Immunohistochemical, and Molecular Features	Revisión narrativa de la literatura	Revisar las características histológicas, inmunohistoquímicas y moleculares de melanomas cutáneos indiferenciados/desdiferenciados	Los autores definen que los marcadores convencionales se pueden perder en melanomas desdiferenciados con componentes de desmoplásico, de los cuales el 100% de las lesiones fueron positivas para prame, 4/5 con intensidad fuerte.
13	Zboraş et al., 2024	PRAME Immunohistochemistry in Thin Melanomas Compared to Melanocytic Nevi	Estudio observacional retrospectivo comparativo	Evaluar la utilidad diagnóstica de PRAME para diferenciar melanomas delgados de nevos melanocíticos	Los autores sugieren un umbral de positividad más bajo para la tinción PRAME para evitar pasar por alto melanomas delgados, pero

					podrían aparecer diferencias entre diferentes laboratorios histopatológicos
14	Kunc et al., 2023	Diagnostic test accuracy meta-analysis of PRAME in distinguishing primary cutaneous melanomas from benign melanocytic lesions	Revisión sistemática y meta-análisis de exactitud diagnóstica	Determinar sensibilidad, especificidad y punto de corte óptimo de PRAME para diferenciar melanoma cutáneo primario de lesiones benignas	Un punto de corte de uso es la tinción de 3+ de intensidad en 50% de las células neoplásicas en lesiones dificultosas.
15	Stefansson et al., 1982	S-100 Protein in Soft- Tissue Tumors Derived From Schwann Cells and Melanocytes	Estudio observacional descriptivo por inmunohistoquímica	Evaluar la expresión de la proteína S-100 en tumores derivados de células de Schwann y melanocitos	Reportan la presencia de sarcomas originados en neurofibroma, en el cual s100 resultado ser negativo, y no se podía descartar que en realidad se tratara de otra entidad.
16	Schintler et al., 2010	Neurofibroma of the Tibial Nerve Mimicking Popliteal Lymph Node Metastasis in Malignant Melanoma	Reporte de caso clínico	Describir un neurofibroma del nervio tibial que simuló metástasis ganglionar en melanoma	Se encuentra la similitud clínica sin embargo no hubo inmunomarcaje posterior.
17	Kaczorowski et al., 2022	PRAME expression in cancer. A systematic immunohistochemical study of >5800 epithelial and nonepithelial tumors.	Estudio observacional descriptivo sistemático	Evaluar la expresión de PRAME por inmunohistoquímica en más de 5800 tumores humanos	Se evaluaron un total de 35 neurofibromas, los cuales tuvieron 0% de positividad para PRAME. No hay comparación entre Melanoma.
18	Cammareri et al., 2023	PRAME immunohistochemistry in soft tissue tumors and mimics: a study of 350 cases highlighting its imperfect specificity but potentially useful diagnostic applications	Estudio observacional retrospectivo	Analizar expresión de PRAME en tumores de tejidos blandos y mimetizadores	Se evaluaron 12 tumores de la vaina del nervio periférico, de los cuales 5 correspondían a neurofibroma, mostraron, los 5 mostraron 0% de negatividad para PRAME.
19	Koch et al., 2023	Standardized Computer-Assisted Analysis of PRAME Immunoreactivity in Dysplastic Nevi and Superficial Spreading Melanoma	Estudio observacional analítico con validación diagnóstica	Evaluar análisis computarizado estandarizado de PRAME para diferenciar nevos displásicos de melanomas de extensión superficial	Refieren PRAME ser de utilidad para diferenciar los melanomas Desmoplásico de toras entidades benignas.
20	Friedrich et al., 2018	Pigmented (melanotic) diffuse neurofibroma of the back in neurofibromatosis type 1	Reporte de caso clínico	Describir un neurofibroma difuso pigmentado en paciente con neurofibromatosis tipo 1 y discutir diagnóstico diferencial con melanoma	Reportan un caso aislado de un neurofibroma pigmentado., con similitudes diagnósticas, sin embargo, el uso de PRAME no fue evaluado, pero si el s100 y el Melan-A, resultando positivo en ambos.
21	Nonaka et al., 2008		Estudio observacional comparativo por inmunohistoquímica	Evaluar Sox10 como marcador pan-schwanniano y melanocítico frente a S100	Evalúa el uso de sox-10 vs s100 en el contexto Melanoma desmoplásico y Neurofibromas, en el cual en ambas neoplásicas hay positividad cercana al 100%, sin embargo, no hay evaluación de PRAME.

De las conclusiones de los artículos.

Una proporción relevante de los estudios incluidos evaluó la expresión de PRAME en melanoma, abarcando subtipos desmoplásicos, convencionales y melanomas con patrones fuso celulares (17,19,22,25,29). En los estudios que analizaron de una manera específica el melanoma desmoplásico, se dio a notar que hubo una variación en la tasa de inmunoexpresión efectiva para PRAME esto según al punto de corte empleado para definir la positividad. De esta manera se reportó una expresión relativamente limitada cuando se consideró únicamente la tinción nuclear difusa como positividad, con tasas cercanas al 35% (19,22,29). Sin embargo, si se considera cualquier grado de tinción nuclear, como positivo, algunos estudios identificaron una proporción mayor de casos positivos, lo que resalta la influencia del criterio interpretativo en los resultados.(17,28,29,36)

De igual manera diversos autores señalaron que la expresión de PRAME en melanoma desmoplásico es heterogénea y depende del componente tumoral evaluado. Por ejemplo en los melanomas desmoplásicos mixtos, la positividad para PRAME se observó con mayor eficacia en el componente no desmoplásico o intraepidérmico, mientras que el componente fusocelular profundo mostró tasas menores de expresión (17,19,22,25,29). Este patrón de distribución intratumoral es descrito de manera consistente en estudios observacionales y series inmunohistoquímicas (17,22,25,29).

Si extendemos un contexto de lesiones fusocelulares de diagnóstico difícil, el antígeno PRAME demostró ser un marcador de utilidad como apoyo para el diagnóstico de melanoma, cuando se interpretó con otros marcadores inmunohistoquímicos melanocíticos y además integrado con la morfología histológica (25–27,33). Sin embargo, varios autores enfatizaron que su rendimiento diagnóstico es mayor cuando se utiliza como herramienta complementaria y no de manera aislada y es por ello que recomiendan ampliamente su uso acompañado con otros marcadores..(19,29,33).

Hallazgos relacionados con PRAME en tumores benignos y neurofibromas

En los estudios que evaluaron tumores benignos de la vaina del nervio periférico, y en los que se hizo énfasis particular en los neurofibromas, se reportó de manera

consistente y categórica, la ausencia de la inmunoexpresión del antígeno PRAME (3,17,20,21,25). Ninguno de los estudios incluidos identificó casos positivos para PRAME en neurofibromas, incluso cuando se analizaron distintos subtipos, lo que contrasta con la positividad observada en melanomas desmoplásicos (3,17,20,21,25).

Inherente a los comentarios anteriores, los autores destacaron que la negatividad de PRAME en neurofibromas, frente a su expresión variable en melanomas desmoplásicos, nos ayuda a respaldar su potencial utilidad para realizar el diagnóstico discriminativo entre ambas neoplasias a favor del melanoma desmoplásico. (17,19,20,29). No obstante, también se sostuvo de forma reiterada que PRAME no debe emplearse como marcador único, debido a su expresión heterogénea y a su rendimiento variable en el melanoma desmoplásico, recomendándose su interpretación siempre en conjunto con otros hallazgos histológicos e inmunohistoquímicos (19,28,29,33).

Discusión.

El diagnóstico diferencial entre el melanoma desmoplásico y el neurofibroma representa un reto significativo y de alta complejidad diagnóstica en la práctica patológica diaria, esto debido a la superposición morfológica e inmunofenotípica entre ambas entidades. Por tinción de Hematoxilina y Eosina, ambas pueden presentarse como proliferaciones de célula fusiformes, lo que dificulta su diferenciación basada únicamente en criterios morfológicos, además clínicamente, son dérmicas poco circunscritas, con escasa o nula pigmentación (15–17,23,24). A nivel inmunohistoquímico, ambas mantienen una positividad para SOX-10 y S100, que ha sido descrita de forma consistente en la literatura, lo cual limita la utilidad de estos marcadores tradicionales y explica la elevada tasa de incertidumbre diagnóstica reportada en este escenario (31,34).

En este contexto, PRAME (Preferentially Expressed Antigen in Melanoma) ha emergido como un marcador inmunohistoquímico con un potencial valor para el diagnóstico diferencial. Sin embargo, la evidencia demuestra que su rendimiento para el uso del diagnóstico en melanoma desmoplásico es heterogéneo, lo que obliga a una interpretación cuidadosa y contextualizada (17,19,22,29).

Algunos estudios han reportado la positividad de PRAME en melanoma desmoplásico se observa aproximadamente en el 35% de los casos, cuando se interpreta de una manera difusa, lo cual es una proporción significativamente menor en comparación con otros subtipos de melanoma (19,22,29). Al considerar criterios de positividad más diferentes, más permisivos, como cualquier grado de tinción nuclear, o su inmunoexpresión de una manera no difusa o focal, la proporción de melanomas desmoplásicos con expresión de PRAME puede incrementarse de forma sustancial, alcanzando cifras cercanas al 80% en algunas series (17,28,29,36).

Este análisis es altamente contrastante y de manera consistente con los hallazgos de expresión en los neurofibromas, donde múltiples estudios reportan la total ausencia de expresión de PRAME en las células neoplásicas, incluso en series amplias que incluyen neurofibromas difusos y plexiformes (3,17,20,21,25). De tal manera que la

evaluación acumulada de neurofibromas demuestra una tasa de positividad de PRAME del 0%, lo cual nos sugiere una especificidad cercana al 100% para poder descartar neurofibroma cuando PRAME sea positivo (3,17,20,21,25). Esta diferencia entre melanoma desmoplásico y neurofibroma confiere a PRAME un valor discriminativo elevado, y se refuerza aún más en aquellos casos en los que la tinción es moderada a intensa (17,19,29).

Como se ha visto, los marcadores inmunohistoquímicos S100 y SOX10 muestran tasas de positividad cercanas al 100% tanto en melanoma desmoplásico como en neurofibroma, y algunos otros marcadores de melanoma, como lo son el Melan-A, HMB-45 y MITF pueden llegar a expresar positividad parcial o aberrante en neurofibromas, PRAME aporta un alto valor de especificidad que resulta clínicamente relevante. De igual forma PRAME no sustituye a los marcadores tradicionales, sino que más bien se recomienda su utilización dentro de los marcadores de inmunohistoquímica a utilizar para reducir las posibilidades diagnósticas. (19,33).

Según el presente trabajo las revisiones y los estudios de mayor nivel de evidencia apuntalan en recomendar el uso de PRAME como herramienta adyuvante, en lesiones melanocíticas de difícil interpretación diagnóstica (19,28,33). Asimismo, se ha propuesto la aplicación de puntos de corte, como la presencia de tinción de intensidad moderada a fuerte en cuando menos 50% de las células tumorales, podría optimizar la utilidad y más aún en escenarios de alta complejidad diagnóstica, para de esa manera poder reducir resultados ambiguos entre distintos laboratorios (28,36).

Limitaciones.

La presente revisión sistemática cuenta con una serie de limitaciones que es imperante mencionar.

La evidencia que se utilizó se basa principalmente en estudios observacionales retrospectivos, series de casos y revisiones narrativas, con una falta de estudios prospectivos, ensayos clínicos o diseños controlados, lo cual limita la certeza global de la evidencia, situación que se reflejó en las clasificaciones obtenidas mediante los sistemas GRADE y OPMER. Esta limitación corresponde a la poca frecuencia diagnóstica del melanoma desmoplásico, lo cual presenta una dificultad logística para la realización de estudios prospectivos que abarquen el mismo tema.

Se identificó una heterogeneidad metodológica entre los estudios incluidos. Los criterios de corte para la interpretación de la inmunotinción considerada como positiva para PRAME variaron ampliamente entre los trabajos, esta variabilidad impide la realización de comparaciones directas estandarizadas y limita la posibilidad de realizar un metaanálisis cuantitativo formal

Otra limitación relevante para mencionar es la variabilidad en los tamaños de las muestras utilizados en los diferentes artículos, particularmente en los estudios que evaluaron melanoma desmoplásico, donde las series suelen ser pequeñas, dado la baja prevalencia de la enfermedad, esto limita la precisión de las estimaciones diagnósticas, sobre todo en subtipos desmoplásicos puros frente a los melanomas mixtos.

Nuevas perspectivas de investigación.

A pesar de las limitaciones identificadas, los hallazgos de esta revisión sistemática permiten delimitar varias líneas para futuras investigaciones con potencial de impacto clínico y diagnóstico.

Una de las más importantes áreas de oportunidad es el desarrollo de estudios comparativos directos, que evalúen simultáneamente ambas entidades, utilizando PRAME bajo criterios uniformes de tinción e interpretación ya que como se pudo observar, los criterios de su positividad siguen sin homogeneizarse en los diferentes estudios. Este tipo de estudios permitiría estimar con mayor precisión parámetros diagnósticos como sensibilidad, especificidad y valores predictivos de manera formal. Inherente a ello otra futura línea de investigación sería encaminada a la estandarización de criterios de positividad en la inmunoexpresión de PRAME, incluso sin la comparación entre neurofibroma y melanomas desmoplásicos.

Conclusiones.

El melanoma desmoplásico y el neurofibroma presentan una superposición morfológica e inmunofenotípica significativa que limita la utilidad diagnóstica de los marcadores melanocíticos tradicionales.

PRAME demuestra una alta especificidad para melanoma y una ausencia consistente de expresión en neurofibromas, según lo documentado de manera concordante en múltiples estudios incluidos en la matriz analizada.

La expresión de PRAME en melanoma desmoplásico es heterogénea y frecuentemente parcial, lo que implica que un resultado negativo no excluye la neoplasia, pero una positividad clara favorece fuertemente el diagnóstico de melanoma sobre neurofibroma.

La evidencia disponible respalda el uso de PRAME como herramienta diagnóstica complementaria, particularmente útil en el diagnóstico diferencial entre melanoma desmoplásico tipo neurofibroma y neurofibroma verdadero.

PRAME debe interpretarse siempre en conjunto con la morfología histológica, el contexto clínico y otros marcadores inmunohistoquímicos, evitando su uso como marcador único.

Existen limitaciones en la literatura actual, incluyendo la escasez de estudios comparativos directos y la falta de estandarización en los criterios de positividad, lo que resalta la necesidad de futuros estudios multicéntricos con metodologías uniformes.

En conjunto, la evidencia analizada en esta revisión sistematizada sustenta que PRAME representa una herramienta valiosa y clínicamente relevante en el abordaje diagnóstico de lesiones fusocelulares melanocíticas y neurales, particularmente en escenarios de alta dificultad diagnóstica.

Bibliografía.

1. Alves B/ O/ OM. DeCS [Internet]. [citado 15 de enero de 2026]. Disponible en: https://decs.bvsalud.org/es/ths/resource/?id=8714&filter=ths_termall&q=MELANOMA
2. Aguayo-Albasini JL, Flores-Pastor B, Soria-Aledo V. Sistema GRADE: clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación. Cir Esp. 1 de febrero de 2014;92(2):82-8.
3. Kaczorowski M, Chłopek M, Kruczak A, Ryś J, Lasota J, Miettinen M. PRAME EXPRESSION IN CANCER. A SYSTEMATIC IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDY OF >5800 EPITHELIAL AND NONEPITHELIAL TUMORS. The American journal of surgical pathology. 16 de agosto de 2022;46(11):1467.
4. Casanova Seuma JM, Ribera Pibernat M. Melanoma. Aten Primaria. 15 de abril de 2004;33(6):335-46.
5. James W Patterson. Wedon's Skin Pathology. cuarta. Vol. 1. Londres, Inglaterra.: Elsevier; 2016. 1252 p.
6. Laura ARA Escobar Alfaro Gustavo, de la Barreda Becerril Fernando, Herrera Gómez Ángel, Padilla Rosciano Alejandro Eduardo, Súchil Bernal. Epidemiología del melanoma de piel en México [Internet]. [citado 22 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.imbiomed.com.mx/articulo.php?id=17206>
7. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Skin tumours [Internet; beta version ahead of print] [Internet]. Lyon, France; 2023. Disponible en: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/64>
8. Gosman LM, Țăpoi DA, Costache M. Cutaneous Melanoma: A Review of Multifactorial Pathogenesis, Immunohistochemistry, and Emerging Biomarkers for Early Detection and Management. International Journal of Molecular Sciences. 1 de noviembre de 2023;24(21):15881.
9. Calonje E. Mckee's Pathology of the skin with cinical correlations. 5ta ed. Vol. 2. London, UK: Elsevier; 2020.
10. Elder D E. Lever's Histopathology of the skin. 11ava ed. Vol. 1. Philadelphia, USA: Wolters Kluwer; 2015. 1952 p.

11. Elston D. Requisites in Dermatopathology. 1.^a ed. Vol. 1. Philadelphia, USA: SAUNDERS ELSEVIER; 2009. 435 p.
12. James W Patterson. Weedon's Skin Pathology. cuarta. Vol. 1. Londres, Inglaterra.: Elsevier; 2016. 1252 p.
13. Lezcano C, Jungbluth AA, Busam KJ. PRAME Immunohistochemistry as an Ancillary Test for the Assessment of Melanocytic Lesions. Surg Pathol Clin. junio de 2021;14(2):165-75.
14. Kaczorowski M, Chłopek M, Kruczek A, Ryś J, Lasota J, Miettinen M. PRAME Expression in Cancer. A Systematic Immunohistochemical Study of >5800 Epithelial and Nonepithelial Tumors. Am J Surg Pathol. 1 de noviembre de 2022;46(11):1467-76.
15. Neurofibroma of the Tibial Nerve Mimicking Popliteal Lymph Node Metastasis in Malignant Melanoma. Dermatologic Surgery [Internet]. febrero de 2010; Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=20236294
16. Pižem J, NK Mraz J, Prieto VG. Melanocytic differentiation is present in a significant proportion of nonpigmented diffuse neurofibromas: a potential diagnostic pitfall. American Journal of Surgical Pathology. julio de 2013;37:1182-91.
17. Gerami P, Kim D, Zhang B, Compres EV, Khan AU, Yazdan P, et al. Desmoplastic Melanomas Mimicking Neurofibromas. Am J Dermatopathol. diciembre de 2020;42(12):916-22.
18. Revisiones sistemáticas de la literatura. Qué se debe saber acerca de ellas [Internet]. [citado 14 de noviembre de 2025]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-espanola-36-pdf-S0009739X11003307>
19. Bourgeau M, Gardner JM. Immunohistochemistry Update in Dermatopathology and Bone and Soft Tissue Pathology. Archives of Pathology & Laboratory Medicine. 1 de marzo de 2024;148(3):284-91.
20. Cadwell CR, Yuksek GE, Hirbe AC, Srihari D, LeBoit P, Dahiya S, et al. Preferentially Expressed Antigen in Melanoma (PRAME) Expression in Malignant, but Not Benign, Peripheral Nerve Sheath Tumors. J Neuropathol Exp Neurol. 22 de marzo de 2021;80(4):384-6.
21. Cammareri C, Beltzung F, Michal M, Vanhersecke L, Coindre JM, Velasco V, et al. PRAME immunohistochemistry in soft tissue tumors and mimics: a study of 350

cases highlighting its imperfect specificity but potentially useful diagnostic applications. *Virchows Arch.* agosto de 2023;483(2):145-56.

22. Cantú-Maltos H. PRAME Expression in Melanocytic Tumors. *Dermatología Revista Mexicana.* 1 de noviembre de 2020;64(6):763-4.

23. Elsensohn A SJ Grove N, Hosking A, Barr R, Feraudy Sd. Distinguishing Neurofibroma From Desmoplastic Melanoma: The Value of p53. *American Journal of Surgical Pathology.* octubre de 2017;42:372-5.

24. Friedrich RE HC. Pigmented (melanotic) diffuse neurofibroma of the back in neurofibromatosis type 1. *GMS Interdisciplinary plastic and reconstructive surgery DGPW.* julio de 2018;7:Doc04.

25. Hrycaj SM, Szczepanski JM, Zhao L, Siddiqui J, Thomas DG, Lucas DR, et al. *Histopathology.* diciembre de 2022;81(6):818-25.

26. Kletska I, Belousova I, Makarova O, Narbutov A, Oganessian R, Donati M, et al. Schwannian and Perineuriomatous Differentiation in a Series of Giant Congenital Melanocytic Nevi. *The American Journal of Dermatopathology.* 1 de agosto de 2024;46(8):483-91.

27. Koch EAT, Erdmann M, Berking C, Kieseewetter F, Kramer R, Schliep S, et al. Standardized Computer-Assisted Analysis of PRAME Immunoreactivity in Dysplastic Nevi and Superficial Spreading Melanomas. *International Journal of Molecular Sciences.* 1 de abril de 2023;24(7):6388.

28. Kunc M, Żemierowska N, Skowronek F, Biernat W. Diagnostic test accuracy meta-analysis of PRAME in distinguishing primary cutaneous melanomas from benign melanocytic lesions. *Histopathology.* 1 de julio de 2023;83(1):3-14.

29. Lezcano C, Jungbluth AA, Busam KJ. Immunohistochemistry for PRAME in Dermatopathology. *The American Journal of Dermatopathology.* 1 de noviembre de 2023;45(11):733-47.

30. Mark E, Young P, Cassarino D. Nodule on the posterior calf with unusual melanocytic and neural findings. *Journal of Cutaneous Pathology.* 1 de marzo de 2023;50(3):192-4.

31. Nonaka D CL Rubin BP. Sox10: A Pan-Schwannian and Melanocytic Marker. *American Journal of Surgical Pathology.* junio de 2008;32:1291-8.

32. Pižem J, NK Mraz J, Prieto VG. Melanocytic differentiation is present in a significant proportion of nonpigmented diffuse neurofibromas: a potential diagnostic pitfall. *American Journal of Surgical Pathology*. julio de 2013;37:1182-91.
33. Ricci C, Dika E, Ambrosi F, Lambertini M, Veronesi G, Barbara C. Cutaneous Melanomas: A Single Center Experience on the Usage of Immunohistochemistry Applied for the Diagnosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 1 de junio de 2022;23(11):5911-5911.
34. Stefansson K, WR Jerkovic M. S-100 protein in soft-tissue tumors derived from Schwann cells and melanocytes. *The American journal of pathology*. enero de 1982;106:261-8.
35. Țăpoi DA, Gheorghișan-Gălățeanu AA, Dumitru AV, Ciongariu AM, Furtunescu AR, Marin A, et al. Primary Undifferentiated/Dedifferentiated Cutaneous Melanomas—A Review on Histological, Immunohistochemical, and Molecular Features with Emphasis on Prognosis and Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*. 15 de junio de 2023;24(12):9985.
36. Zboraș I, Ungureanu L, Șenilă S, Petrushev B, Zamfir P, Crișan D, et al. PRAME Immunohistochemistry in Thin Melanomas Compared to Melanocytic Nevi. *Diagnostics* (2075-4418). 15 de septiembre de 2024;14(18):2015.
37. Cantú-Maltos H. PRAME Expression in Melanocytic Tumors. *Dermatología Revista Mexicana*. 1 de noviembre de 2020;64(6):763-4.
38. Kaczorowski M, Chłopek M, Kruczak A, Ryś J, Lasota J, Miettinen M. PRAME Expression in Cancer. A Systematic Immunohistochemical Study of >5800 Epithelial and Nonepithelial Tumors. *Am J Surg Pathol*. 1 de noviembre de 2022;46(11):1467-76.
39. Lezcano, Cecilia. Immunohistochemistry for PRAME in dermatopathology. *Am J Dermatopathol*. septiembre de 2023;45(11):733-47.

ANEXOS.

Anexo 1. Evaluación OPMER

OPMER

Guía metodológica para el análisis de la literatura médica

Dr. Mauricio Pierdant-Pérez

I

Objetivo

Puntaje máximo: 4 puntos

Determinante	Significado	Puntaje
Patología/Pacientes/fenómeno a estudiar	¿El objetivo describe de forma adecuada a los pacientes, su patología y la condición clínica en estudio?	
Variable de salida y su medición	¿Se describe de forma adecuada la variable de resultado y se especifica cómo será medida?	
Acción del objetivo	¿El verbo del objetivo permite distinguir el tipo de diseño metodológico?	

II

Población

Puntaje máximo: 4 puntos

Determinante	Significado	Puntaje
Obtención de la población a estudiar	¿Existe una explicación y se justifica la obtención de la muestra en relación al universo de estudio?	
Criterios de selección	¿Se describen de forma adecuada los criterios de inclusión, no inclusión, y en su caso eliminación, de la muestra?	
Cálculo del tamaño muestral	En caso de ser necesario, ¿se describen de forma adecuada los parámetros y la fórmula para calcular el número de pacientes o de repeticiones requeridas?	

III

Metodología

Puntaje máximo: 4 puntos

Determinante	Significado	Puntaje
Variables y su escala de medición	¿Se describen de forma adecuada las variables y la manera en cómo se medirán?	
Calidad de la medición de las variables	¿Se describen de forma adecuada las evaluaciones de repetibilidad inter e intraobservador para las diferentes variables (Kappa, coeficientes de correlación intraclase y límites de Bland y Altman) ?	
Control de sesgos	¿Se describen de forma adecuada los métodos de aleatorización, de regresión o de ajuste de variables utilizados?	

IV

Estadística

Puntaje máximo: 4 puntos

Determinante	Significado	Puntaje
Normalidad de los datos	¿Se describe de forma adecuada el análisis de la normalidad, o en su caso, el uso de análisis no paramétricos?	
Concordancia de los métodos estadísticos con el objetivo	¿Existe coherencia entre el objetivo (diseño) y las pruebas estadísticas utilizadas?	
Planteamiento de modelos para el control de confusores	En caso de requerir control de confusores, ¿se describen de forma adecuada los modelos de regresión empleados y su utilidad para contestar el objetivo y controlar la confusión de las covariables?	

V

Resultados

Puntaje máximo: 4 puntos

Determinante	Significado	Puntaje
Estimador y medición de la precisión	¿Se describe de forma adecuada la diferencia entre los grupos en comparación y se agregan intervalos de confianza?	
Adecuada representación gráfica de los resultados	¿Las gráficas y los cuadros incluidos permiten una fácil interpretación de las características y de las diferencias encontradas; incluyen límites de confianza?	
Concordancia de los resultados con el objetivo	¿La descripción de los resultados resuelven de forma coherente las preguntas y los objetivos planteados en el estudio?	

Para el adecuado llenado de esta guía, se recomienda consultar el manual operativo de la guía OPMER.

PUNTAJE TOTAL:

Anexo 2. Nivel de calidad de sistema GRADE.

Tabla 2 – Sistema GRADE: Significado de los 4 niveles de evidencia

Niveles de calidad	Definición actual
Alto	Alta confianza en la coincidencia entre el efecto real y el estimado
Moderado	Moderada confianza en la estimación del efecto. Hay posibilidad de que el efecto real esté alejado del efecto estimado
Bajo	Confianza limitada en la estimación del efecto. El efecto real puede estar lejos del estimado
Muy bajo	Poca confianza en el efecto estimado. El efecto verdadero muy probablemente sea diferente del estimado

Tabla 3 – Clasificación del nivel de evidencia según el sistema GRADE

Tipo de estudio	Nivel de calidad a priori	Desciende si	Sube si	Nivel de calidad a posteriori
Estudios aleatorizados	Alta	Riesgo de sesgo	Efecto	Alta
		-1 importante	+1 grande	
		-2 muy importante	+2 muy grande	
		Inconsistencia	Dosis-respuesta	Moderada
Estudios observacionales	Baja	-1 importante	+1 gradiente evidente	
		-2 muy importante		
		No evidencia directa	Todos los factores de confusión:	Baja
		-1 importante	+1 reducirían el efecto	
		-2 muy importante	observado	
		Imprecisión	+1 sugerirían un efecto	
		-1 importante	espurio si no hay efecto observado	Muy baja
		-2 muy importante		
		Sesgo de publicación		
		-1 probable		
		-2 muy probable		

Anexo 4. Declaración PRISMA.

Tabla 1

Lista de comprobación de los ítems para incluir en la publicación de una revisión sistemática (con o sin metaanálisis). La declaración PRISMA

Sección/tema	Número	Ítem
<i>Título</i> Título	1	Identificar la publicación como revisión sistemática, metaanálisis o ambos
<i>Resumen</i> Resumen estructurado	2	Facilitar un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuente de los datos; criterios de elegibilidad de los estudios, participantes e intervenciones; evaluación de los estudios y métodos de síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos principales; número de registro de la revisión sistemática
<i>Introducción</i> Justificación	3	Describir la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce sobre el tema
Objetivos	4	Plantear de forma explícita las preguntas que se desea contestar en relación con los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño de los estudios (PICOS)*
<i>Métodos</i> Protocolo y registro	5	Indicar si existe un protocolo de revisión al que se pueda acceder (por ej., dirección web) y, si está disponible, la información sobre el registro, incluyendo su número de registro
Criterios de elegibilidad	6	Especificar las características de los estudios (por ej., PICOS, duración del seguimiento) y de las características (por ej., años abarcados, idiomas o estatus de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad y su justificación
Fuentes de información	7	Describir todas las fuentes de información (por ej., bases de datos y períodos de búsqueda, contacto con los autores para identificar estudios adicionales, etc.) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda realizada
Búsqueda	8	Presentar la estrategia completa de búsqueda electrónica en, al menos, una base de datos, incluyendo los límites utilizados, de tal forma que pueda ser reproducible
Selección de los estudios	9	Especificar el proceso de selección de los estudios (por ej., el cribado y la elegibilidad incluidos en la revisión sistemática y, cuando sea pertinente, incluidos en el metaanálisis)
Proceso de extracción de datos	10	Describir los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales (especificar si se realizó al nivel de los estudios o de los resultados) y cualquier proceso para obtener y confirmar datos por parte de los investigadores
Lista de datos	11	Listar y definir todas las variables para las que se buscaron datos (por ej., PICOS, fuente de financiación) y cualquier asunción y simplificación que se hayan hecho
Riesgo de sesgo en los estudios individuales	12	Describir los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales (especificar si se realizó al nivel de los estudios o de los resultados) y cómo esta información se ha utilizado en la síntesis de datos
Medidas de resumen	13	Especificar las principales medidas de resumen (por ej., razón de riesgos o diferencia de medias)
Síntesis de resultados	14	Describir los métodos para manejar los datos y combinar resultados de los estudios, cuando esto es posible, incluyendo medidas de consistencia (por ej., ítem 2) para cada metaanálisis
Riesgo de sesgo entre los estudios	15	Especificar cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ej., sesgo de publicación o comunicación selectiva)
Análisis adicionales	16	Describir los métodos adicionales de análisis (por ej., análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión), en el caso de que se hiciera, indicar cuáles fueron preespecificados
<i>Resultados</i> Selección de estudios	17	Facilitar el número de estudios cribados, evaluados para su elegibilidad e incluidos en la revisión, y detallar las razones para su exclusión en cada etapa, idealmente mediante un diagrama de flujo
Características de los estudios	18	Para cada estudio presentar las características para las que se extrajeron los datos (por ej., tamaño, PICOS y duración del seguimiento) y proporcionar las citas bibliográficas
Riesgo de sesgo en los estudios	19	Presentar datos sobre el riesgo de sesgo en cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del sesgo en los resultados (ver ítem 12)
Resultados de los estudios individuales	20	Para cada resultado considerado en cada estudio (beneficios o daños), presentar: a) el dato resumen para cada grupo de intervención y b) la estimación del efecto con su intervalo de confianza, idealmente de forma gráfica mediante un diagrama de bosque (<i>forest plot</i>)
Síntesis de los resultados	21	Presentar los resultados de todos los metaanálisis realizados, incluyendo los intervalos de confianza y las medidas de consistencia
Riesgo de sesgo entre los estudios	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del riesgo de sesgo entre los estudios (ver ítem 15)
Análisis adicionales	23	Facilitar los resultados de cualquier análisis adicional, en el caso de que se hayan realizado (por ej., análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión [ver ítem 16])
<i>Discusión</i> Resumen de la evidencia	24	Resumir los hallazgos principales, incluyendo la fortaleza de las evidencias para cada resultado principal; considerar su relevancia para grupos clave (por ej., proveedores de cuidados, usuarios y decisores en salud)
Limitaciones	25	Discutir las limitaciones de los estudios y de los resultados (por ej., riesgo de sesgo) y de la revisión (por ej., obtención incompleta de los estudios identificados o comunicación selectiva)
Conclusiones	26	Proporcionar una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias, así como las implicaciones para la futura investigación
<i>Financiación</i> Financiación	27	Describir las fuentes de financiación de la revisión sistemática y otro tipo de apoyos (por ej., aporte de los datos), así como el rol de los financiadores en la revisión sistemática

* PICOS: se trata de un acrónimo formado por: P: participants; I: interventions; C: comparisons; O: outcomes; S: study design.