



Neurofibromatosis de tipo 1 y síndrome de Legius

La **neurofibromatosis de tipo 1** (NF1) ([MIM ID# 162200](#)) es una enfermedad hereditaria autosómica dominante: una única mutación en [el gen NF1](#) ya es causante de la enfermedad. El gen *NF1* está localizado en el cromosoma 17 y está compuesto por 60 exones.

Las manifestaciones clínicas más comunes afectan a la pigmentación de la piel y el ojo, y al sistema nervioso. Los pacientes con NF1 suelen desarrollar manchas café con leche, pecas axilares o inguinales, nódulos de Lisch en el ojo, múltiples tumores benignos a nivel cutáneo (los neurofibromas) y gliomas ópticos. Algunas complicaciones que pueden presentar son: alteraciones esqueléticas, déficits cognitivos o problemas de aprendizaje, y la predisposición a desarrollar tumores malignos. Existe una gran variabilidad en la expresión clínica de la enfermedad, incluso entre miembros afectados de una misma familia. La NF1 afecta por igual a ambos sexos, diferentes grupos étnicos, y su prevalencia está estimada en 1 de cada 3500 personas.

Algunos de estos signos y síntomas también pueden aparecer en otra enfermedad similar, **el síndrome de Legius** ([MIM ID# 611431](#)), dificultando su distinción a nivel clínico en edades tempranas. El síndrome de Legius también es una enfermedad hereditaria autosómica dominante causada por mutaciones en el gen [SPRED1](#). El gen *SPRED1* está localizado en el cromosoma 15 y está compuesto por 7 exones. Las manifestaciones clínicas más comunes afectan a la pigmentación de la piel: manchas café con leche y pecas axilares o inguinales. Algunas complicaciones que se pueden presentar son: déficits cognitivos o problemas de aprendizaje, retraso en el desarrollo, macrocefalia y la predisposición a desarrollar lipomas. A pesar de que se han diagnosticado un número no muy elevado de pacientes con este síndrome, hay evidencias que indican una gran variabilidad en la expresión clínica de la enfermedad. Se cree que el síndrome de Legius afecta por igual a ambos sexos, aunque su afectación en diferentes grupos étnicos y su prevalencia es desconocida.

En edades pediátricas, ambas condiciones pueden confundirse principalmente por la presencia de múltiples manchas café con leche y pecas axilares o inguinales. Sin embargo, los pacientes con Síndrome de Legius no presentan múltiples neurofibromas dérmicos ni nódulos de Lisch, rasgos típicos de NF1 pasada la adolescencia.

- Neurofibromatosis1 and neurofibromatosis 2: a twenty first century prespective. R.E. Ferner. *Lancet neurology* 2007; 6(4):340-51
- Messiaen L., et al, Clinical and mutational spectrum of neurofibromatosis type 1-like syndrome. *JAMA*. 2009 Nov 18;302(19):2111-8.

Metodología

A partir de la muestra de sangre o de ADN constitucional del paciente, se analizarán los genes *NF1* y *SPRED1* mediante el panel de diseño propio I2HCP y secuenciación en un MiSeq v3 2x300 ([Castellanos 2017](#) y [Feliubadaló 2017](#)). El análisis de las variantes se realizará mediante un pipeline bioinformático propio para detectar variantes puntuales y deleciones/duplicaciones parciales o totales de los genes analizados. Tanto las variantes puntuales como las alteraciones en el número de copias de los genes analizados se validarán mediante una técnica alternativa (secuenciación Sanger, validación a nivel de RNA si se requiere, o MLPA de los genes *NF1* y/o *SPRED1*). También se realizará el análisis del haplotipo -*NF1* del paciente y su familia en los casos donde esté indicado.

En los casos que el paciente cumpla criterios clínicos de *NF1* y el estudio del panel I2HCP y complementado con MLPA fuese negativo, se realizará el estudio de *NF1* a nivel de RNA sin coste alguno para el centro solicitante. Este estudio consta de un cultivo corto de linfocitos a partir de una muestra de sangre, tratamiento con puromicina y extracción de RNA de dichas células. Se amplificará la región codificante del gen *NF1* (NM_001042492.2 y NM_000267.3) mediante PCR a partir del RNA (cDNA). Se analizarán todos los productos de amplificación por secuenciación directa. Una vez detectada la mutación, ésta se confirmará mediante PCR y secuenciación del exón involucrado a nivel de DNA.

Mosaicismo

En aquellos casos con una presentación clínica que sugiriese un mosaico segmental o bien en casos en que no se detectara mutación alguna en el gen *NF1* o *SPRED1* y hubiera sospecha de mosaicismo, cabría la posibilidad de realizar el análisis a partir del cultivo de tejido afecto del paciente, principalmente a partir de neurofibromas o manchas *café con leche* (CLS), previo contacto con el laboratorio.

Tiempo para la realización de los estudios

- Completo a partir de sangre o ADN constitucional: 2-4 meses (dependiendo de la necesidad de realizar MLPA y estudio en cDNA).
- Completo a partir de cultivo de tejido afecto: 4-8 meses.
- Completo a partir de tumor parafinado: 4-6 meses.
- Directo: 1 mes.
- Estudios únicamente MLPA: 2 meses.

En caso de necesitar algunos estudios urgentes o prenatales, se recomienda contactar con el laboratorio para gestionar el caso.