



# Neurofibromatosi tipus 1 i Síndrome de Legius

La **neurofibromatosi de tipus 1** (NF1) ([MIM ID# 162200](#)) és una malaltia hereditària autosòmica dominant: una única [mutació en el gen NF1](#) és suficient per causar la malaltia. El gen *NF1* està localitzat al cromosoma 17 i està compost per 60 exons.

Les manifestacions clíniques més comuns afecten la pigmentació de la pell i de l'ull, i el sistema nerviós: taques cafè amb llet, efèlides axil·lars o inguinals, nòduls de Lisch en un o tots dos ulls, desenvolupament de múltiples tumors benignes a nivell cutani (els neurofibromes) i gliomes òptics. Algunes de les complicacions que es poden presentar són: alteracions esquelètiques, dèficits cognitius o problemes d'aprenentatge, i la predisposició a desenvolupar tumors malignes. Existeix una gran variabilitat en l'expressió clínica de la malaltia, fins i tot entre membres afectes d'una mateixa família. La NF1 afecta per igual a tots dos sexes, diferents grups ètnics, i la seva prevalença està estimada en 1 de cada 3.500 persones.

Alguns d'aquests signes i símptomes de la NF1, també poden aparèixer en una altra malaltia semblant, **la síndrome de Legius** ([MIM ID# 611431](#)), dificultant la seva distinció a nivell clínic. La síndrome de Legius és una malaltia hereditària autosòmica dominant: una única mutació en el [gen SPRED1](#). El gen *SPRED1* està localitzat al cromosoma 15 i està compost per 7 exons. Les manifestacions clíniques més comuns afecten la pigmentació de la pell: taques cafè amb llet, efèlides axil·lars o inguinals. Algunes de les complicacions que es poden presentar són: dèficits cognitius o problemes d'aprenentatge, retard en el desenvolupament, macrocefàlia i la predisposició a desenvolupar lipomes. A pesar de que s'han diagnosticat un nombre no molt elevat de pacients amb aquesta síndrome, hi ha prou evidències que indiquen una gran variabilitat en l'expressió clínica de la malaltia. Es creu que la síndrome de Legius afecta per igual a tots dos sexes, tot i que l'afectació en diferents grups ètnics i la seva prevalença és desconeguda.

En edats pediàtriques, ambdues condicions es poden confondre, principalment per la presència de múltiples taques cafè amb llet i pigues axil·lars o inguinals. No obstant això, els pacients amb Síndrome de Legius no presenten múltiples neurofibromes dèrmics ni nòduls de Lisch, trets típics de la NF1 passada l'adolescència.

- 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.

## Metodologia

A partir de la mostra de sang o d'ADN constitucional del pacient, s'analitzaran els gens *NF1* i *SPRED1* amb el panell de disseny propi I2HCP i seqüenciació en un MiSeq v3 2x300 ([Castellanos 2017](#) i [Feliubadaló 2017](#)). L'anàlisi de les variants es realitzarà mitjançant un pipeline bioinformàtic propi per detectar variants puntuals i delecions/duplicacions parcials o totals dels gens analitzats. Tant les variants puntuals com les alteracions en el nombre de còpies dels gens analitzats es validaran mitjançant una tècnica alternativa (seqüenciació Sanger, validació a nivell de RNA si es requereix, o MLPA dels gens *NF1* i/o *SPRED1*). També es realitzarà l'anàlisi de l'haplotip -*NF1* del pacient i la seva família en els casos on estigui indicat.

En els casos en què el pacient compleixi criteris clínics de *NF1* i l'estudi del panell I2HCP i complementat amb MLPA fos negatiu, es realitzarà l'estudi de *NF1* a nivell de RNA sense cap cost per al centre sol·licitant. Aquest estudi consta d'un cultiu curt de limfòcits a partir d'una mostra de sang, tractament amb puromicina i extracció de RNA d'aquestes cèl·lules. S'amplificarà la regió codificant del gen *NF1* (NM\_001042492.2 i NM\_000267.3) mitjançant PCR a partir de l'RNA (cDNA). S'analitzaran tots els productes d'amplificació per seqüenciació directa. Un cop detectada la mutació, aquesta es confirmarà mitjançant PCR i seqüenciació de l'exó involucrat a nivell de DNA.

## Mosaïcisme

En aquells casos amb una presentació clínica que suggerís un mosaic segmental, o bé en casos en què no es detectés cap mutació en el gen *NF1* o *SPRED1* i hagués sospita de mosaïcisme, hi hauria la possibilitat de realitzar l'anàlisi a partir del cultiu de teixit afectat del pacient, principalment a partir de neurofibromes o taques cafè amb llet (CLS), previ contacte amb el laboratori.

## Temps de realització

- Complet a partir de sang o ADN constitucional: 2-4 mesos (depenent de les tècniques utilitzades).
- Complet a partir de cultiu de teixit afectat: 4-8 mesos.
- Complet a partir de tumor parafinat: 4-6 mesos.
- Directe: 1 mes.
- Estudis únicament MLPA: 2 mesos.

En cas de necessitar algun estudi urgent o prenatal, es recomana contactar amb el laboratori per gestionar el cas.