



Neurofibromatosi tipus 2 i Schwannomatosis

La **Neurofibromatosi de tipus 2 (NF2)** ([MIM ID# 101000](#)) és una malaltia hereditària autosòmica dominant: una única mutació en el [gen NF2](#) és suficient per causar la malaltia. El gen *NF2* està localitzat en el cromosoma 22 i està compost per 17 exons. Aproximadament, el 50% dels pacients presenten una mutació *de novo* i el 25-30% d'aquests són mosaic per a la mutació causant de la malaltia.

Les manifestacions clíniques més comuns afecten al sistema nerviós. Els pacients amb NF2 poden desenvolupar múltiples schwannomes, tumors benignes originats en les baines nervioses. Aquests tumors poden desenvolupar-se en nervis cranials, en nervis espinals o bé en nervis perifèrics, tot i que el més habitual és que apareguin en ambdós nervis vestibulars, induint sordesa en l'individu afecte, tinnitus i problemes d'equilibri. Algunes complicacions que es poden presentar són: el desenvolupament de meningiomes, ependimomes, astrocitomes o cataractes. Existeix una gran variabilitat en l'expressió clínica de la malaltia, fins i tot entre membres afectes d'una mateixa família. La NF2 afecta per igual a tots dos sexes, diferents grups ètnic, i la seva prevalença està estimada en 1 de 25000 persones.

Alguns d'aquests signes i símptomes de la NF2, també poden aparèixer en una altra malaltia semblant, la Schwannomatosis, dificultant la seva distinció a nivell clínic. La **schwannomatosis** ([MIM ID# 162091](#) i [#615670](#)) és una malaltia hereditària autosòmica dominant: una única mutació en els gens [SMARCB1/INI1](#) o [LZTR1](#). Ambdós gens es localitzen al cromosoma 22, telomèrics al gen *NF2*. Els pacients amb Schwannomatosis poden desenvolupar múltiples schwannomes, tumors benignes originats a les baines nervioses. Aquests tumors poden desenvolupar-se en nervis cranials, en nervis espinals o bé en nervis perifèrics. Algunes complicacions que es poden presentar són: el desenvolupament de meningiomes o de tumors rabdoïdes malignes. Tanmateix, els pacients amb Schwannomatosis es caracteritzen per no desenvolupar schwannomes al nervi vestibular, característica pròpia de la Neurofibromatosi tipus 2.

- Lloyd and Evans. Neurofibromatosis type 2 (NF2): diagnosis and management. Handbook of Clinical Neurology, Vol. 115 (3rd series). Chapter 54.
- Piotrowski A et al., Germline loss-of-function mutations in LZTR1 predispose to an inherited disorder of multiple schwannomas. Nature Genetics volume 46, pages 182-187 (2014);

Metodologia

A partir de la mostra de sang o d'ADN constitucional del pacient, s'analitzaran els gens *NF2*, *SMARCB1* i *LZTR1* 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 *NF2*, *SMARCB1* i / o *LZTR1*). També es realitzarà l'anàlisi de la pèrdua d'heterozigotitat del cromosoma 22 en teixit tumoral en aquells casos on sigui indicat.

Mosaïcisme

El 30% dels pacients amb NF2 no presenten la mutació en totes les cèl·lules del cos, coneguts com a mosaic. Aquest fet dificulta la detecció de la mutació causant de la malaltia a partir de l'estudi d'una mostra de sang o ADN constitucional. Per aquesta raó, en els casos esporàdics, recomanem iniciar l'estudi genètic a partir de teixit afecte (tumor fresc o parafinat), 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 afecte: 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.