



NEUROFIBROMATOSIS DE TIPO 2 - Schwannomatosis

La **Neurofibromatosis de tipo 2** ([MIM ID# 101000](#)) es una enfermedad hereditaria autosómica dominante: una única mutación en el [gen NF2](#) ya es causante de la enfermedad. El gen *NF2* está localizado en el cromosoma 22 y está compuesto por 17 exones. Aproximadamente, el 50% de los pacientes presentan una mutación *de novo* y el 25-30% de éstos son mosaicos para la mutación causante de la enfermedad.

Las manifestaciones clínicas más comunes afectan al sistema nervioso. Los pacientes con NF2 pueden desarrollar múltiples schwannomas, tumores benignos originados en las vainas nerviosas. Estos tumores pueden desarrollarse en los nervios craneales, en nervios espinales o bien en nervios periféricos, aunque lo más habitual es que aparezcan en ambos nervios vestibulares, induciendo sordera en el individuo afecto, tinnitus y problemas de equilibrio. Algunas complicaciones que se pueden presentar son: el desarrollo de meningiomas, ependymomas, astrocitomas o cataratas. Existe una gran variabilidad en la expresión clínica de la enfermedad, incluso entre miembros afectados de una misma familia. La NF2 afecta por igual a ambos sexos, diferentes grupos étnicos, y su prevalencia está estimada en 1 de cada 25000 personas.

Algunos de estos signos y síntomas de la Neurofibromatosis tipo 2, también pueden aparecer en otra enfermedad similar, la Schwannomatosis, dificultando su distinción a nivel clínico. La **schwannomatosis** ([MIM ID# 162091](#) y [#615670](#)) también es una enfermedad hereditaria autosómica dominante causada por mutaciones en los genes [SMARCB1/INI1](#) o [LZTR1](#). Ambos genes se localizan en el cromosoma 22, teloméricos al gen *NF2*. Los pacientes con Schwannomatosis pueden desarrollar múltiples schwannomas, tumores benignos originados en las vainas nerviosas. Estos tumores pueden desarrollarse en cualquiera de los nervios craneales, en nervios espinales o nervios periféricos. Algunas complicaciones que se pueden presentar son: el desarrollo de meningiomas o de tumores rabdoideos malignos. Sin embargo, los pacientes con Schwannomatosis se caracterizan por desarrollar múltiples schwannomas, pero éstos nunca afectan al nervio vestibular, rasgo típico de la Neurofibromatosis tipo 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);

Metodología

A partir de la muestra de sangre o de ADN constitucional del paciente, se analizarán los genes *NF2*, *SMARCB1* y *LZTR1* mediante el panel de diseño propio I2HCP y secuenciación en un MiSeq v3 2x300 ([Castellanos 2017](#) i [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 *NF2*, *SMARCB1* y/o *LZTR1*). También se realizará el análisis de la pérdida de heterocigosidad del cromosoma 22 en el tejido tumoral en los casos donde esté indicado.

Mosaicismo

El 30% de los pacientes con *NF2* no presentan la mutación en todas las células del cuerpo, conocidos como mosaico. Este hecho dificulta la detección de la mutación causante de la enfermedad a partir del estudio de una muestra de sangre o ADN constitucional. Por esta razón, en los casos esporádicos, recomendamos iniciar el estudio genético a partir de tejido afecto (tumor fresco o parafinado), previo contacto con el laboratorio.

Tiempo para la realización de los estudios

- Completo a partir de sangre o ADN constitucional: 2-3 meses (dependiendo de la necesidad de realizar MLPAs).
- 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 algún estudio urgente o prenatal, se recomienda contactar con el laboratorio para gestionar el caso.