



# ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at  
[www.actasdermo.org](http://www.actasdermo.org)



## DERMATOLOGÍA PRÁCTICA

# Manifestaciones cutáneas de la neurofibromatosis tipo 2: interés diagnóstico y pronóstico



A. Plana-Pla\*, I. Bielsa-Marsol y C. Carrato-Moñino, en representación del grupo de Centros, Servicios y Unidades de Referencia (CSUR) en Factomatosis

Departamento de Dermatología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Barcelona, España

Recibido el 9 de agosto de 2016; aceptado el 22 de diciembre de 2016  
Disponibile en Internet el 22 de febrero de 2017

### PALABRAS CLAVE

Neurofibromatosis tipo 2;  
Manchas café con leche;  
Schwannoma;  
Tumor híbrido;  
Schwannoma plexiforme

### KEYWORDS

Neurofibromatosis type 2;  
Café-au-lait spots;  
Schwannoma;  
Hybrid tumor;  
Plexiform schwannoma

**Resumen** La neurofibromatosis tipo 2 es una enfermedad hereditaria, autosómica dominante, con penetrancia completa, que ocasiona la aparición de múltiples tumores en el sistema nervioso central y periférico, afectación ocular y lesiones cutáneas de distinta índole. La clínica de la neurofibromatosis tipo 2 es, en general, poco conocida, tanto por los dermatólogos como por el resto de los especialistas, lo que deriva, en algunos casos, en un retraso en el diagnóstico que favorece un aumento de la morbilidad y la mortalidad. En este artículo se expondrán las manifestaciones clínicas menos conocidas, haciendo especial hincapié en las lesiones dermatológicas propias de la enfermedad, las cuales en caso de presentarse y ser identificadas, pueden facilitar el diagnóstico de la misma.

© 2017 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Diagnostic and Prognostic Relevance of the Cutaneous Manifestations of Neurofibromatosis Type 2

**Abstract** Neurofibromatosis type 2 is an autosomal dominant hereditary disease with complete penetrance. It gives rise to multiple central and peripheral nervous system tumors, ocular alterations, and various types of skin lesion. In general, neither dermatologists nor other specialists have in-depth knowledge of the clinical manifestations of neurofibromatosis type 2. In some cases, this can lead to delayed diagnosis, which can increase morbidity and mortality. We describe the less well known clinical manifestations of NF2, focusing particularly on skin lesions specific to this disease. Identification of these lesions, when present, can facilitate diagnosis.

© 2017 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [adriplanapla@gmail.com](mailto:adriplanapla@gmail.com) (A. Plana-Pla).

## Introducción

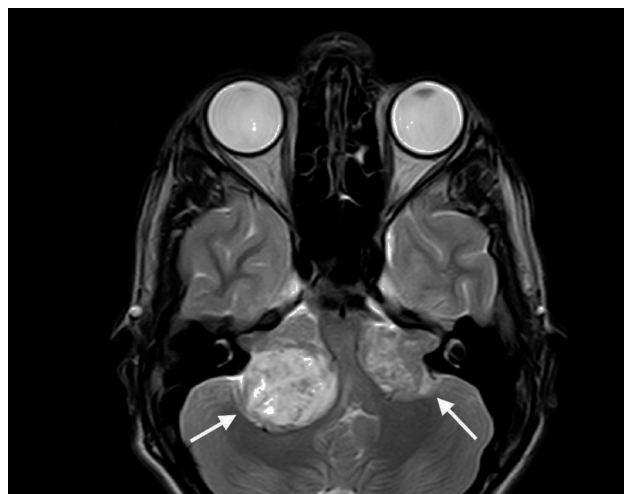
La neurofibromatosis tipo 2 (NF2) es una enfermedad hereditaria, autosómica dominante, con penetrancia completa, que ocasiona la aparición de múltiples tumores en el sistema nervioso central y periférico, afectación ocular y lesiones cutáneas de distinta índole. No suele mostrar preferencia por ningún sexo o raza y, a pesar de que inicialmente se consideraba una enfermedad extremadamente infrecuente, estudios recientes demuestran que su incidencia es cercana a 1/25.000 pacientes/año y su prevalencia a 1/60.000 pacientes<sup>1-3</sup>.

A diferencia de la neurofibromatosis tipo 1, cuyo origen radica en una mutación en el gen de la neurofibromina (localizado en el cromosoma 17q11.2), este proceso es la consecuencia de mutaciones en el gen *NF2* localizado en el brazo largo del cromosoma 22 (22q12.2). Este codifica para una proteína llamada schwannomina o merlina. Esta molécula consta de 595 aminoácidos y debe su nombre a su parecido con las proteínas ezrina, radixina y moesina (merlina de hecho es un acrónimo de *Moesina-Ezrina-Radizina-Like Protein*)<sup>2,4</sup>. Estas son unas proteínas presentes en los vertebrados, que tienen como principal función crear uniones entre las proteínas del citoesqueleto (como la actina) y las glucoproteínas de la membrana celular<sup>2,4</sup>. La merlina también promueve este tipo de uniones y, además, tiene la capacidad de regular la proliferación celular a través de estos mismos enlaces (probablemente por fenómenos de inhibición del crecimiento mediante el contacto)<sup>2</sup>. Se expresa de forma muy intensa en el tejido nervioso y, por este motivo, la mayoría de los tumores producidos en la NF2 derivan de las células neurales<sup>2</sup>. Cuando la merlina está mutada, la inhibición de la división celular no se produce de forma eficiente, y eso favorece la aparición de los tumores de origen neural y la clínica característica de la NF2. Esta es poco conocida, tanto por los dermatólogos como por el resto de los especialistas, lo que deriva, en algunos casos, en un retraso en el diagnóstico que favorece un aumento de la morbilidad y la mortalidad de la enfermedad. Además, la mitad de los casos de NF2 se producen por mutaciones espontáneas en pacientes sin antecedentes familiares, lo cual dificulta aún más el proceso diagnóstico<sup>1,5</sup>.

En este artículo se expondrán las manifestaciones clínicas de la enfermedad, haciendo especial hincapié en las lesiones cutáneas, las cuales en caso de presentarse y ser identificadas, pueden facilitar el diagnóstico de la enfermedad de una manera precoz y determinar un pronóstico al paciente que las presenta.

## Manifestaciones neurológicas

El aspecto más conocido de la NF2 es el desarrollo de los schwannomas vestibulares bilaterales (fig. 1)<sup>3</sup>. Su presencia lleva al diagnóstico de la enfermedad en la mayor parte de casos y se consideran un criterio suficiente para poder establecer el diagnóstico (tabla 1). Estos tumores aparecen en el 95% de pacientes y producen una sordera neurosensorial que suele manifestarse alrededor de los 27 años de edad<sup>2</sup>. La pérdida de audición se presenta en el 95% de enfermos (aunque solo 2/3 de estos son conscientes de ella), no depende



**Figura 1** Schwannomas vestibulares (señalados por flechas) en la RM de un paciente afecto de neurofibromatosis tipo 2.

**Tabla 1** Criterios diagnósticos de la neurofibromatosis tipo 2

### Criterios diagnósticos de NF2

#### *Schwannomas vestibulares bilaterales*

##### *Familiar de 1.º grado con NF2 +*

Schwannoma vestibular unilateral o

Dos de los siguientes: meningioma, schwannoma, glioma, neurofibroma o cataratas (subcapsulares posteriores)

##### *Schwannoma unilateral +*

Dos de los siguientes: meningioma, schwannoma, glioma, neurofibroma o cataratas (subcapsulares posteriores)

##### *Meningiomas múltiples +*

Schwannoma unilateral o

Dos de los siguientes: schwannoma, glioma, neurofibroma o cataratas (subcapsulares posteriores)

del diámetro tumoral sino del grado de compresión del nervio y en la mayoría de afectados de NF2 suele ser el primer signo del proceso<sup>2</sup>. En los casos más graves, sin embargo, la NF2 da los primeros síntomas a edades más tempranas y habitualmente lo hace con una clínica menos reconocible, como la aparición de tumores en otras localizaciones, el inicio de síntomas neurológicos, o la presencia de lesiones cutáneas u oculares<sup>1,4</sup>. Un ejemplo de esto es la aparición de schwannomas en otros nervios del cuerpo. Aproximadamente el 60% de los afectados de NF2 tiene schwannomas en nervios distintos al VIII par craneal<sup>6</sup>, siendo el trigémino el segundo par craneal involucrado con más frecuencia (29% de pacientes)<sup>2,5</sup>. Estos tumores pueden formarse además en otras áreas anatómicas como la columna, algo que sucede en un 90% de las personas que padecen la enfermedad, aunque solo un 30% de ellas presenta síntomas<sup>5,6</sup>.

Además de schwannomas, la NF2 puede producir tumores derivados de otras células neurales como los meningiomas, los ependimomas o los astrocitomas<sup>1-4</sup>. De todos ellos los más relevantes son los meningiomas. Estos se diagnostican en la mitad de los afectados de NF2 y en publicaciones en las que se evalúa la mortalidad de la enfermedad se concluye que son uno de los principales marcadores pronósticos<sup>7</sup>. Su

tasa de crecimiento es más elevada que la de los schwannomas, y en la clínica se manifiestan en forma de cefalea o convulsiones (si se forman dentro del cráneo) o con debilidad muscular, dolor y parestesias (si lo hacen en la columna)<sup>8</sup>.

Los ependimomas, por su parte, aparecen en la columna, suelen ser de bajo grado y tienen un lento crecimiento<sup>1-4</sup>. Los astrocitomas, en cambio, suelen formarse en el tronco cerebral<sup>1-4</sup>.

A diferencia de lo que ocurre en la neurofibromatosis tipo 1 el riesgo de malignización tumoral en la NF2 es bajo. La probabilidad de que un tumor del SNC malignice es del 0,5% aproximadamente<sup>8</sup>.

La NF 2 también puede expresarse en forma de mono-neuropatía que causa una disminución progresiva de la funcionalidad de los nervios enfermos y deriva en un déficit muscular en la zona inervada por ellos. Esta forma de afectación se ve en un 10-15% de los casos, siendo el facial el nervio comprometido en más ocasiones<sup>2</sup>. En niños esta es una manifestación frecuente, aunque raramente se relaciona con la enfermedad en el momento de su presentación, salvo que existan antecedentes familiares de NF2. Aquí la exploración detallada de la piel puede ser la clave para sospechar el diagnóstico ya que, como se comentará más adelante (ver el apartado «Manifestaciones dermatológicas»), en este contexto con frecuencia se pueden ver lesiones cutáneas específicas de la enfermedad. En casos excepcionales se ha descrito incluso la presencia de una polineuropatía grave cuyo origen aún no está del todo aclarado. De todas formas este fenómeno es poco habitual, ya que se observa solo en un 3-5% de casos<sup>1,9,10</sup>.

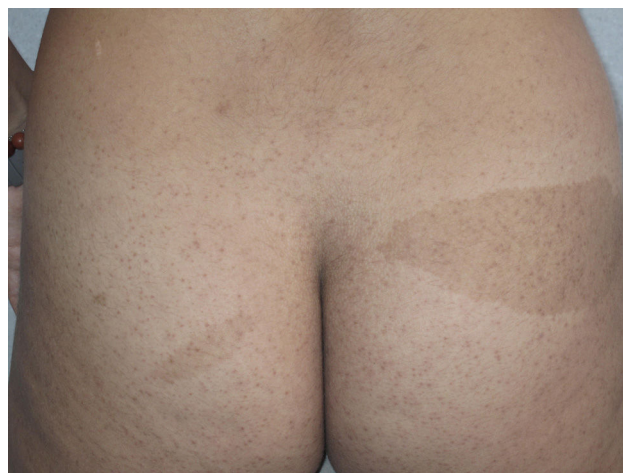
## Manifestaciones dermatológicas

Existe la idea generalizada de que en la NF2, a diferencia de lo que ocurre en la NF1, las manifestaciones cutáneas son infrecuentes y poco específicas, por lo que no se incluyen entre los criterios diagnósticos de la enfermedad. Sin embargo, nada más lejos de la realidad; las lesiones cutáneas en la NF2, si bien no son tan frecuentes como en la NF1, pueden resultar suficientemente características como para sospechar la enfermedad e incluso confirmar el diagnóstico.

Se identifican fundamentalmente 2 tipos de lesiones cutáneas en este contexto: las manchas café con leche y los schwannomas cutáneos, siendo estos últimos los más característicos<sup>1,4</sup>.

Las manchas café con leche se objetivan en un 40% de los pacientes<sup>1,2</sup> y tienen una morfología similar, pero no idéntica a las de la neurofibromatosis tipo 1. En la NF2 estas aparecen en un número inferior (menos del 1% de pacientes con NF2 tienen 6 o más manchas café con leche), son de color más claro y tienen los bordes más irregulares (fig. 2)<sup>4</sup>. Su histología es muy parecida a la de las lesiones típicas de la neurofibromatosis tipo 1, pero con un menor número de melanosomas<sup>4,5</sup>. En los enfermos con manifestaciones ya en los primeros años de vida la presencia de este tipo de lesiones es más habitual, llegando a detectarse en prácticamente el 100% de los afectados en algunas series pediátricas<sup>4</sup>.

Respecto a los schwannomas cutáneos, estos pueden adoptar diversas formas clínicas en función del nivel de profundidad en el que se desarrollen; si se forman en la dermis dan lugar a lesiones superficiales que en la



**Figura 2** Manchas café con leche en los glúteos de un paciente con NF2. Se puede observar como el color más claro que en las manchas café con leche típicas de la neurofibromatosis tipo 1.



**Figura 3** Proliferación neural tipo placa en el tórax de una paciente con NF2. Se observa una zona de piel ligeramente más pigmentada con hipertriosis en superficie.

literatura se identifican como «placas»<sup>11</sup>; si por el contrario se desarrollan a más profundidad la clínica que adoptan es la de un nódulo o tumor<sup>11</sup>. Con toda seguridad las lesiones más características son las «placas» que clínicamente corresponden a áreas de piel ligeramente hiperpigmentada, de tacto blando, con ocasional hipertriosis y que se localizan de forma preferente en el tórax o el abdomen (figs. 3 y 4)<sup>1</sup>. Estas se observan en el 41-48% de los casos y son las de aparición más precoz<sup>4,5,11</sup>. En las formas graves de la enfermedad, al igual que ocurre con las manchas café con leche, la presencia de este tipo de lesiones es más habitual<sup>4,5</sup>.

Los nódulos o tumores están recubiertos de piel normal y son más palpables que visibles (figs. 5 y 6). Los más profundos presentan una consistencia elástica, pueden ser dolorosos a la manipulación y siguen trayectos nerviosos. Cuando están a niveles más superficiales, en cambio, el tacto es más blando<sup>1,2</sup>. En alguna serie la presencia de schwannomas cutáneos en niños con NF2 llega al 90%<sup>4</sup>, aunque el número de lesiones por paciente no sea muy elevado (solo un 10% de enfermos tienen más de 10 tumores)<sup>1</sup>.



**Figura 4** Proliferación neural tipo placa en la frente de una paciente con NF2.



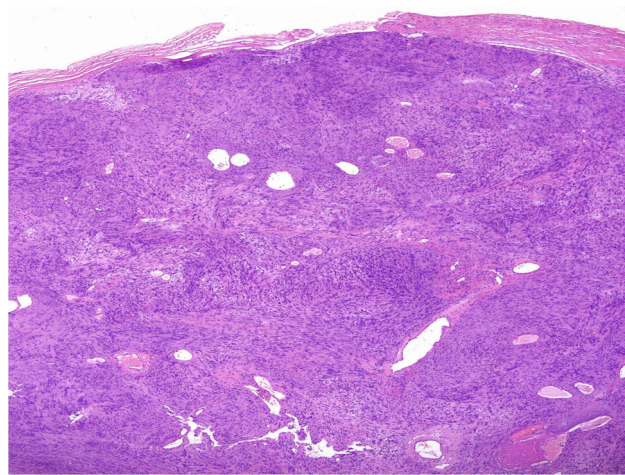
**Figura 5** Proliferación neural tipo tumor en el pulpejo de un paciente con NF2.

Desde el punto de vista microscópico los schwannomas cutáneos pueden adoptar distintos patrones. El más habitual, según la literatura, es el del schwannoma clásico<sup>8,12</sup>. Este está formado por una proliferación fusocelular, localizada en la dermis, compacta y encapsulada, con las típicas zonas Antoni A ricas en células (en las que en ocasiones se ven cuerpos de Verocay) y las zonas Antoni B con menos celularidad. Las células de estas proliferaciones se tiñen con S100 y vimentina (fig. 7)<sup>8,12</sup>.

Además del patrón clásico se han identificado, también, schwannomas con patrón plexiforme<sup>13</sup> y tumores híbridos<sup>12</sup>. En los schwannomas con patrón plexiforme se observan haces de células fusocelulares muy compactas (tipo Antoni

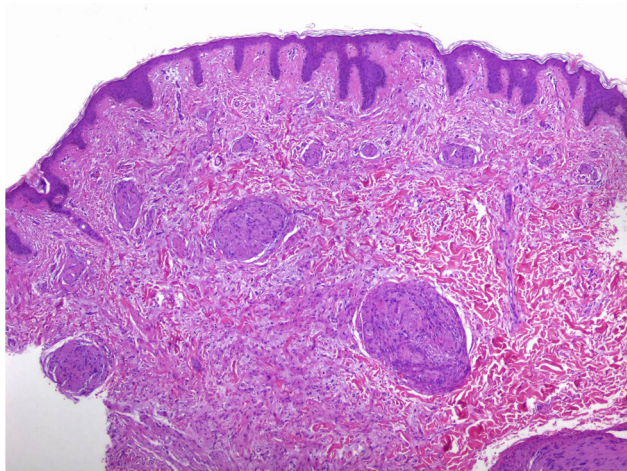


**Figura 6** Proliferación neural tipo tumor en la cara anterior de la muñeca de un enfermo de NF2.

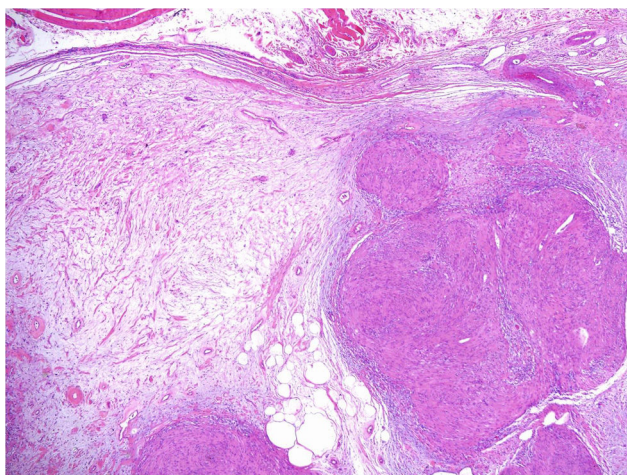


**Figura 7** Proliferación neural con patrón de schwannoma clásico. Se observa una proliferación fusocelular, localizada en la dermis, compacta y encapsulada, con Antoni A ricas en células, en las que se ven cuerpos de Verocay. Tinción con hematoxilina-eosina  $\times 100$ .

A) que discurren por la dermis formando haces de tejido nervioso que siguen un patrón plexiforme (fig. 8)<sup>13</sup>. En los tumores híbridos se observan áreas difusas de neurofibroma dentro de las cuales se identifican nódulos del schwannoma clásico (fig. 9)<sup>12</sup>. Los tumores híbridos son poco frecuentes y se han descrito tanto en el contexto de NF1 como de NF2 y su significado es aún poco conocido. La inmunohistoquímica de los tumores híbridos es la misma que la de los 2 tumores que los forman por separado. Es decir, se tiñen con S100 todas las células del schwannoma y solo el 40% en las



**Figura 8** Proliferación neural con patrón de schwannoma plexiforme. Tinción con hematoxilina-eosina  $\times 100$ .



**Figura 9** Proliferación neural con patrón de tumor híbrido en el que se observan áreas difusas de neurofibroma, dentro de las cuales se identifican nódulos de schwannoma clásico. Tinción con hematoxilina-eosina  $\times 100$ .

áreas de neurofibroma. Además, en las áreas de neurofibroma se pueden ver otros hallazgos típicos de este tumor como axones que tiñen para neurofilamentos o fibroblastos con positividad a factor XIIIa<sup>12</sup>.

No hay estudios que describan con suficiente detalle la correlación clínica de cada uno de los patrones microscópicos, pero seguramente las placas y los tumores más superficiales traducen, desde el punto de vista microscópico, un schwannoma con patrón plexiforme o un tumor híbrido, mientras que los tumores más profundos que siguen el trayecto de un nervio probablemente tienen el patrón microscópico nodular del schwannoma clásico.

La formación de schwannomas en la piel es muy característica de la NF2, pero no es exclusiva. En la literatura hay casos descritos de pacientes con lesiones solitarias con microscopia de schwannoma clásico, de schwannoma plexiforme<sup>14</sup> o incluso de tumor híbrido<sup>15</sup>. Además, este tipo de lesiones también pueden verse en la schwannomatosis, y de forma menos frecuente en algunos casos de neurofibromatosis tipo 1<sup>14,15</sup>. La schwannomatosis es una entidad

producida por mutaciones en el gen IN11/SMARCB1. Este gen está localizado en el cromosoma 22 en una zona muy cercana al gen de la NF2, y su mutación deriva en la formación de múltiples schwannomas en distintas zonas del cuerpo (intracraneales, espinales o en nervios periféricos), además de la piel y los tejidos blandos, pero sin los típicos schwannomas vestibulares propios de la NF2<sup>14</sup>.

Además de las manchas café con leche y los schwannomas, también se ha descrito, en un caso aislado publicado por autores españoles, la presencia de lesiones hipopigmentadas<sup>16</sup>.

### Manifestaciones oftalmológicas

Entre las más frecuentes se encuentran las cataratas, que pueden verse entre el 60-80% de los casos, siempre y cuando se realice una exploración oftalmológica rigurosa<sup>1</sup>. Casi siempre son de localización subcapsular posterior. También se ha descrito el desarrollo de hamartomas en la retina o meningiomas en el nervio óptico<sup>1</sup>.

### Peculiaridades de la neurofibromatosis tipo 2 en los pacientes pediátricos

Como ya se ha ido apuntando en los apartados previos, la expresión clínica de la NF2 en los niños difiere en muchos aspectos a la del adulto. Se ha descrito una elevada proporción de schwannomas en los nervios diferentes al VIII par craneal (de hecho solo el 15-30% de niños comienzan con schwannomas vestibulares), una mayor proporción de meningiomas localizados en la columna, una mayor frecuencia de mononeuropatía e incluso en algunos enfermos se han detectado calcificaciones intracraneales similares a las que se pueden ver en algunos casos de esclerosis tuberosa<sup>4,5</sup>. Además, como ya se ha comentado, las manifestaciones dermatológicas en este grupo de la población son especialmente predominantes. Teniendo en cuenta que los schwannomas más superficiales que se manifiestan en forma de pequeñas placas son las lesiones de aparición más precoz, serán estas las que se observarán con más frecuencia. Así, ante una parálisis facial en un niño puede resultar muy rentable una exploración detallada de la piel en busca de estas lesiones cutáneas sugestivas de schwannomas, que en caso de existir nos pueden conducir al diagnóstico de la enfermedad.

Es importante señalar también que en los enfermos pediátricos la presencia de cataratas y hamartomas retinianos puede ser muy elevada (aunque hay mucha variabilidad entre las diferentes series)<sup>4</sup>. Como estas alteraciones muchas veces son asintomáticas (solo un 20% de los enfermos con lesiones oculares tienen disminución de la agudeza visual)<sup>4,5</sup>, se debe solicitar una valoración oftalmológica en todos los niños en los que se sospeche este proceso. Estos pacientes pueden tener también estrabismo si hay afectación de los nervios oculomotores por aparición de tumores en estas estructuras<sup>4</sup>.

### Forma segmentaria

La NF2 puede presentarse además de forma segmentaria cuando se produce un fenómeno de mosaicismo. Se calcula

que del total de pacientes en los que la NF2 aparece de forma espontánea (50% del total) un 25-35%<sup>17</sup> se presentan en forma de mosaicismo. En estos casos la clínica es más leve y los schwannomas y las lesiones cutáneas pueden aparecer limitados a zonas anatómicas concretas del organismo (por ejemplo en una mitad del cuerpo) y no de forma generalizada. En estos enfermos el diagnóstico diferencial con la schwannomatosis es complicado debido a que no suelen presentar schwannomas vestibulares y normalmente hay que recurrir a técnicas de diagnóstico molecular<sup>18</sup>.

## Diagnóstico precoz

Todas estas manifestaciones hacen que la morbimortalidad de la NF2 sea muy alta. En algunas series se identifica una supervivencia media después del diagnóstico de unos 15 años<sup>5</sup>. Para poder mejorar estas cifras es primordial el diagnóstico precoz. Este es útil por distintos motivos. En primer lugar, facilita la detección de los tumores vestibulares cuando aún tienen un tamaño pequeño, lo que permite planificar mejor las diferentes opciones terapéuticas que se pueden ofrecer<sup>5</sup> y a los pacientes darles la oportunidad de aprender el lenguaje de signos cuando aún tienen audición (facilitando así la adaptación a la enfermedad)<sup>5</sup>. Por último, permite derivar de forma rápida al paciente a centros especializados de referencia. Este último punto es uno de los más importantes. De hecho, en estudios que han intentado identificar factores pronósticos se demostró que el hecho de que el paciente sea visitado en un centro de referencia mejoraba de forma estadísticamente significativa la supervivencia<sup>19</sup>.

En estos centros se puede ofrecer un abordaje multidisciplinar y cirujanos más expertos en este tipo de tumores, algo que resulta de capital importancia. Al ser tumores infrecuentes, la experiencia del cirujano es vital para preservar el nervio facial y la audición, así como para reducir el número de complicaciones posquirúrgicas<sup>8</sup>. Todo esto contribuye a mejorar la calidad de vida de los enfermos con NF2, e incluso disminuye su mortalidad. En nuestro país los 2 centros de referencia disponibles son el Hospital Sant Joan de Déu para los pacientes pediátricos y el Hospital Germans Trias i Pujol para los adultos.

El diagnóstico precoz es aún más importante en las NF2 que se inician en los primeros años de vida. Se ha demostrado que las NF2 que dan sus primeros síntomas durante la infancia son las de peor pronóstico y las que conllevan una mortalidad más alta<sup>4</sup>. Se calcula que uno de cada 5 pacientes con NF2, presentarán los primeros signos de la enfermedad antes de los 10 años<sup>4</sup>. En las series en las que se recogen pacientes pediátricos se demuestra que estos no suelen comenzar con schwannomas vestibulares, como sí hacen los adultos, sino que lo habitual es que desarrollen alteraciones neurológicas o cutáneas<sup>4,5</sup> y aquí desempeña un papel crucial el dermatólogo a la hora de poder sospechar y confirmar el diagnóstico de la enfermedad, aun en ausencia de cualquier otro tumor del SN central o periférico.

Uno de los retos clínicos importantes en la NF2, tanto para los pacientes como para los clínicos, es la amplia variabilidad fenotípica, es decir, la diversidad de las manifestaciones clínicas, así como la diferente edad de aparición de los síntomas. Por un lado, hay una marcada variación entre familias. De forma clásica se distinguen 2 formas de

NF2, una forma grave (Wishart) caracterizada por un mayor número de tumores, menor edad al inicio de los síntomas de NF2, y una mayor prevalencia de cataratas; y una forma más leve (Gardner) caracterizada por un menor número de tumores, edad más avanzada en el inicio de los síntomas, y una menor prevalencia de cataratas. En la actualidad se ha descrito una posible correlación genotipo-fenotipo, de forma que los pacientes con mutaciones resultantes en una proteína truncada (mutaciones *nonsense* o *frameshift*) tienen una enfermedad más grave en comparación con los pacientes con mutaciones missense, mosaicismo somático o mutaciones que resultan en la pérdida completa del producto proteico (grandes deleciones)<sup>20</sup>.

La presencia de lesiones cutáneas en las fases iniciales de las NF2 más graves, en especial los schwannomas más superficiales que se manifiestan en forma de pequeñas placas, que como hemos visto resultan muy características y accesibles a su estudio, hace que su identificación tenga un gran rendimiento diagnóstico que va a repercutir en un mayor beneficio para el paciente.

## Diagnóstico molecular

Cuando la enfermedad se sospecha a edades tempranas de la vida los enfermos no suelen cumplir todos los criterios clínicos necesarios para el diagnóstico. En estos casos se recurre a técnicas de diagnóstico molecular, así como también en los pacientes que solicitan consejo genético.

El gen de la NF2 consta de 17 exones. Para hacer el diagnóstico molecular hay que descartar la presencia de mutaciones patogénicas puntuales o de deleciones o duplicaciones parciales o totales del gen. Para esto se realiza un estudio que se inicia con la extracción de una muestra de sangre del paciente y con la realización de un cultivo corto de linfocitos del que se obtiene ADN y ARN. Posteriormente se amplifica la región codificante del gen NF2 mediante PCR a partir del ARN (cADN) y se analizan todos los productos de amplificación por secuenciación directa buscando mutaciones puntuales. Si se objetiva alguna mutación, esta se confirma mediante PCR y secuenciación del exón involucrado. Si no se objetiva la mutación puntual se debe descartar la presencia de deleciones o duplicaciones parciales o totales del gen NF2 mediante la técnica de *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*. La sensibilidad de estas técnicas es del 91-95%<sup>8,11</sup> si la mutación está presente en la mayoría de células.

En los casos de mosaicismo este proceso es más complejo debido a que la mutación no suele encontrarse en la sangre del paciente. En estos casos las alteraciones genéticas deben buscarse en al menos 2 tumores<sup>17</sup>.

## Conclusiones

En resumen, la NF2 es una enfermedad poco frecuente pero con una gran morbimortalidad, sobre todo cuando aparece durante los primeros años de vida. El diagnóstico precoz del proceso es prioritario, ya que mejora la supervivencia y la calidad de vida de las personas afectas. En las NF2 de inicio en los primeros años de vida el diagnóstico puede realizarse a partir de las lesiones cutáneas, oculares y neurológicas, y no tanto a partir de las manifestaciones que dan los

schwannomas vestibulares. Por este motivo, un mayor conocimiento de la clínica y la microscopía de las lesiones cutáneas de la NF2 resulta clave para incrementar las posibilidades de un diagnóstico precoz, lo que deriva en un mejor pronóstico.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

1. Evans DG. Neurofibromatosis type 2 (NF2): A clinical and molecular review. *Orphanet J Rare Dis.* 2009;4:16.
2. Ferner RE. Neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2: A twenty first century perspective. *Lancet Neurol.* 2007;6:340–51.
3. Slattery WH. Neurofibromatosis type 2. *Otolaryngol Clin North Am.* 2015;48:443–60.
4. Ruggieri M, Iannetti P, Polizzi A, La Mantia I, Spalice A, Giliberto O, et al. Earliest clinical manifestations and natural history of neurofibromatosis type 2 (NF2) in childhood: A study of 24 patients. *Neuropediatrics.* 2005;36:21–34.
5. MacCollin M, Mautner VF. The diagnosis and management of neurofibromatosis 2 in childhood. *Semin Pediatr Neurol.* 1998;5:243–52.
6. Leverkus M, Kluwe L, Roll EM, Becker G, Bröcker G, Mautner VF, et al. Multiples unilateral schwannomas: Segmental neurofibromatosis type 2 or schwannomatosis? *Br J Dermatol.* 2003;148:804–9.
7. Michael E, Friedman JM, Aeschliman D, Joe H, Wallace AJ, Ramsden RT, et al. Predictors of the risk mortality in neurofibromatosis 2. *Am J Hum Genet.* 2002;71:715–23.
8. Evans DG, Baser ME, O'Reilly B, Rowe J, Gleeson M, Saeed S, et al. Management of the patient and family with neurofibromatosis 2: A consensus conference statement. *Br J Neurosurg.* 2005;19:5–15.
9. Sperfeld AD, Hein C, Schröder JM, Ludolph AC, Hanemann CO. Occurrence and characterization of peripheral nerve involvement in neurofibromatosis type 2. *Brain.* 2002;125:996.
10. Evans DG. Neurofibromatosis 2 (bilateral acoustic neurofibromatosis, central neurofibromatosis, NF2, neurofibromatosis type II). *Genet Med.* 2009;11:599.
11. Asthagiri AR, Parry DM, Butman JA, Kim HJ, Tsilou ET, Zhuang Z, et al. Neurofibromatosis type 2. *Lancet.* 2009;6:1974–86.
12. Feany MB, Anthony DC, Fletcher CD. Nerve sheath tumours with hybrid features of neurofibroma and schwannoma: A conceptual challenge. *Histopathology.* 1998;32:405–10.
13. Fernando Val J, Figols J, Vázquez-Barquero A. Cutaneous plexiform schwannoma associated with neurofibromatosis type 2. *Cancer.* 1995;76:1181–6.
14. Requena L. Tumores cutáneos de partes blandas. 1.ª ed Madrid: Aula Médica; 2012.
15. Harder A, Wesemann M, Hagel C, Schittenhelm J, Fischer S, Tatagiba M, et al. Hybrid neurofibroma/schwannoma is overrepresented among schwannomatosis and neurofibromatosis patients. *Am J Surg Pathol.* 2012;36:702–9.
16. Casado-Verrier B, Feito-Rodríguez M, Noval S, Martínez-Glez V, Lapunzina P, de Lucas-Laguna R. Cutaneous and ophthalmic signs as a clue to early diagnosis of severe neurofibromatosis type 2: Report of a novel mutation that predicts poor prognosis. *Clin Exp Dermatol.* 2014;39:557–9.
17. Evans DG, Ramsden RT, Shenton A, Gokhale C, Bowers NL, Huson SM, et al. Mosaicism in neurofibromatosis type 2: An update of risk based on uni/bilaterality of vestibular schwannoma at presentation and sensitive mutation analysis including multiple ligation-dependent probe amplification. *J Med Genet.* 2007;44:424–8.
18. Castellanos E, Bielsa I, Carrato C, Rosas I, Solanes A, Hostalot C, et al. Segmental neurofibromatosis type 2: Discriminating two hit from four hit in a patient presenting multiple schwannomas confined to one limb. *BMC Med Genomics.* 2015;8:2.
19. Hexter A, Jones A, Joe H, Heap L, Smith MJ, Wallace AJ, et al. Clinical and molecular predictors of mortality in neurofibromatosis 2: A UK national analysis of 1,192 patients. *J Med Genet.* 2015;52:699–705.
20. Selvanathan SK, Shenton A, Ferner R, Wallace AJ, Huson SM, Ramsden RT, et al. Further genotype-phenotype correlations in neurofibromatosis 2. *Clin Genet.* 2010;77:163–70.