



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



Universitat Autònoma
de Barcelona

PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**ESTUDIO CLÍNICO, MICROSCÓPICO Y GENÉTICO DE LAS MANIFESTACIONES
CUTÁNEAS DE LA NEUROFIBROMATOSIS TIPO 2**

Tesis doctoral presentada:

por Adrià Plana Pla

para optar al grado de Doctor

Directora

Isabel Bielsa Marsol

Tutora

Isabel Bielsa Marsol

Barcelona, 2022

Per a la Sílvia, la Mia i l'Aleix:

la solució a tots els problemes

Agradecimientos

A la doctora Bielsa, directora y tutora de esta tesis. Desde el primer día que llegué al Servicio como residente, uno de mis objetivos ha sido llegar a tener, ni que sea un 50% de los conocimientos, capacidad de trabajo, rigor, meticulosidad y amor por la dermatología que tienes. Si algún día lo consigo seguramente podré decir que soy un buen dermatólogo. Muchas gracias por formarme durante todos estos años y ayudarme en la confección de este trabajo que tantos dolores de cabeza nos ha costado.

A todo el Servicio de Dermatología de *can ruti*. En los más de 10 años que llevo en él, he vivido momentos personales de gran felicidad, pero también momentos difíciles que sin vuestra ayuda habrían sido mucho más duros. Muchas gracias por acompañarme todos estos años y por hacer de mi lugar de trabajo un sitio ameno. De todo el Servicio quiero destacar a la Mónica Munera, la maga de los números, los *exce/s* y las tablas que no se acaban nunca. Sin ella tampoco habríamos podido terminar el trabajo.

A todos los miembros del comité de facomatosis y en especial al doctor Ignacio Blanco, a Eli Castellanos, a Edu Serra y a Belén García. Un trabajo como el nuestro, en donde la genética tiene tanta relevancia, no habría sido posible de ninguna manera sin vosotros. Desde que empecé a formar parte del comité de facomatosis siempre me he sentido muy bien recibido y siempre habéis mostrado una gran predisposición y ganas de colaborar y ayudar.

Al doctor Carlos Ferrándiz. Seguramente la persona que más me ha enseñado desde que empecé la residencia y no siempre hablando de dermatología estrictamente. Como siempre dices, en *can ruti* se enseña una "*formació integral*". Para mi has sido un ejemplo de trabajo incansable, de positividad, de amor por tu profesión y por los pacientes, y de afrontar la vida con las máximas ganas e ilusión. También fuiste el que me "fichó" para trabajar en

can ruti cosa que nunca podré agradecerte lo suficiente. Espero por muchos años poder seguir comentando la actualidad deportiva en nuestro Bar Manolo.

A los pacientes de facomatosis. El objetivo de realizar trabajos como este es el de poder ayudar a tratar a personas concretas con nombres y apellidos. Si lo que aportamos en este estudio sirve para ayudar a un solo enfermo de neurofibromatosis tipo 2 seguramente habrá valido la pena.

A mi familia. A Joan, Elisa, mi padre Lluís, mi hermana Isabel y, sobre todo, a mi madre Mercè quien ha sido la mayor fuente de enseñanzas de toda mi vida.

Y por último a las 3 personas que más quiero del mundo, *la Silvia, la Mia i l'Aleix. Us estimo.*

Abreviaturas

NF2	Neurofibromatosis tipo 2
NF1	Neurofibromatosis tipo 1
SNC	Sistema nervioso central
MCL	Mancha café con leche
SVs	Schwannomas vestibulares
GSS	<i>Genetic severity score</i>
FGSS	<i>Functional genetic severity score</i>
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
SD	<i>Standard deviation</i>
RM	Resonancia Magnética
MLPA	Multiplex Ligand Probe Amplification

Índice

Abstract	13
Resumen	15
1. Introducción	17
1.1 Definición	19
1.2 Epidemiología	19
1.3 Patogénesis y genética de la enfermedad	19
1.4 Manifestaciones clínicas de la enfermedad	20
1.4.1 Manifestaciones neurológicas.....	20
1.4.2 Manifestaciones oftalmológicas.....	22
1.4.3 Manifestaciones dermatológicas	23
1.5 Diagnóstico de la NF2	25
1.5.1 Diagnóstico clínico.....	25
1.5.2 Diagnóstico molecular	27
1.5.2.1 Principales indicaciones de diagnóstico molecular	27
1.5.2.2 Técnicas de diagnóstico molecular.....	28
1.5.2.3 Posibles alteraciones en el estudio molecular	29
1.6 Tratamiento y seguimiento de los enfermos con NF2	33
1.6.1 Tratamiento de los schwannomas vestibulares	34
1.6.2 Abordaje de la pérdida de audición	36
1.6.3 Manejo de los meningiomas	37
1.6.4 Manejo de tumores intramedulares espinales	37
1.7 Importancia del diagnóstico precoz en la neurofibromatosis tipo 2	38
1.8 Estratificación de la gravedad de la NF2	38
1.9 Relación entre gravedad de la enfermedad y las lesiones cutáneas	42
1.10 Lesiones cutáneas y diagnóstico en los casos complejos	42
2. Hipótesis.....	45
3. Objetivos	49
3.1 Objetivo principal	51
3.2 Objetivos secundarios	51
4. Compendio de publicaciones	53
4.1 Artículo 1	55
4.2 Artículo 2	67
5. Resumen global de los resultados.....	75

6.	Resumen global de la discusión	81
7.	Conclusiones.....	89
8.	Líneas de investigación futuras	93
9.	Bibliografía.....	97
10.	Anexos (Material suplementario).....	109
	10.1 Anexo 1. Material suplementario artículo J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022; 36:1632-1640. Sistema de clasificación fenotípica utilizado.	111
	10.2 Anexo 2. Explicación detallada de los hallazgos histológicos de los schwannomas cutáneos superficiales recogidos en nuestra cohorte.	113
	10.2.1 Características histológicas de los schwannomas cutáneos superficiales.	113
	10.2.2 Descripción de los hallazgos histológicos observados en los schwannomas cutáneos superficiales.....	116

Abstract

Background: Neurofibromatosis type 2 (NF2) is a genetic disease characterized by the appearance of multiple benign tumors in the nervous system. NF2 is associated with high morbidity. It is very important to diagnose the disease early in life, specially, in the most serious cases because an early diagnosis favors a better management and improves survival. Cutaneous lesions are common and may provide useful diagnostic and prognostic information, but they have not been widely studied. The main objective in our study is to characterize cutaneous lesions both clinically and histologically, in a cohort of patients with NF2. Secondary objectives of this study are to investigate whether these skin lesions have prognostic value and whether they can be useful in the genetic diagnosis of the disease.

Method: We studied the clinical and histologic characteristics of cutaneous lesions in 49 patients with NF2 and analyzed correlations with phenotype- and genotype-based severity scores. We collected information on the presence/absence of cutaneous lesions, location, age at onset and age at diagnosis, type of lesion, and histologic features. We also studied level of systemic involvement and genetic mutations involved. Besides we genetically analyzed material obtained from skin lesions from 7 patients with NF2 searching a constitutional and a somatic mutation NF2 mutation.

Results: Forty-nine patients (31 women [63.3%] and 18 men [36.7%]) were analyzed, and 33 (67.3%) had cutaneous lesions presumed to be schwannomas. According to their clinical form they were distributed as follow: 24 patients (48%) had deep schwannomas, 21 (42%) had plaque-like lesions, and 3 patients (6%) had superficial tumors. Histologic examination from 27 lesions analyzed out 23 patients showed classic schwannoma or hybrid schwannoma-neurofibroma features in the 8 deep tumors biopsied and plexiform schwannoma features in the 17 plaque-like lesions and the 2 superficial tumors analyzed.

Early onset (first 2 decades of life) was reported by all patients with plaques and superficial tumors. In our cohort, 100% of the patients with plaque-like lesions and superficial tumors with microscopic features of plexiform schwannoma were in the 2 groups with the most severe clinical phenotypes, and 82.6% of them were in the 3 most severe genotype-based classes.

Besides, genetic analysis of primary Schwann cell cultures derived from 7 skin plaques (100%) allowed the identification of a constitutional mutation in all of them.

Conclusions: Cutaneous lesions, especially plexiform schwannomas, are common in NF2, they usually appear at an early age and their presence is associated with a worst prognosis. Besides, these lesions can be used to genetically diagnose the disease.

Resumen

Antecedentes: La neurofibromatosis tipo 2 (NF2) es una enfermedad genética que se caracteriza por la aparición de múltiples tumores benignos en el sistema nervioso, lo que condiciona una gran morbilidad asociada. Es por ello que es muy importante poder realizar un diagnóstico precoz, especialmente en los casos más graves. Un diagnóstico a edades tempranas facilita una gestión más adecuada del paciente y mejora la supervivencia. Las lesiones cutáneas en la NF2 son frecuentes y pueden aportar una gran información en el diagnóstico y el pronóstico de la misma; no obstante, a día de hoy no han recibido la atención que merecen y, por ende, no se ha profundizado en su estudio. El principal objetivo de esta tesis es caracterizar con detalle las lesiones cutáneas en la NF2, tanto desde el punto de vista clínico como microscópico. Los objetivos secundarios de este estudio son investigar si estas lesiones cutáneas tienen un valor pronóstico y si además pueden resultar útiles en el diagnóstico genético de la enfermedad.

Método: Para ello se ha estudiado la clínica y la microscopia de las lesiones cutáneas de 49 pacientes con NF2. Para analizar si las lesiones cutáneas se asociaban a un peor pronóstico correlacionamos su presencia con escalas de gravedad clínica y genética. Recogimos datos sobre la presencia o ausencia de las mismas, la localización, la edad al diagnóstico de la enfermedad, edad de aparición de las lesiones cutáneas, datos clínicos y microscópicos de estas lesiones, el grado de afectación sistémica del paciente y el tipo de mutación genética responsable de la enfermedad. Además, realizamos el análisis genético del material obtenido de 7 lesiones cutáneas buscando la mutación constitucional responsable de la enfermedad.

Resultados: Se analizaron 49 pacientes (31 mujeres [63.3%] y 18 hombres [36.7%]), de los cuales 33 (67.3%) presentaron lesiones cutáneas sugestivas en la clínica de

schwannomas cutáneos. En base a su aspecto clínico, estos schwannomas se distribuyeron de la siguiente forma: 24 pacientes (48%) tenían tumores profundos, 21 (42%) schwannomas en forma de placa y 3 (6%) tumores superficiales. En el estudio histológico de 27 muestras obtenidas de 23 pacientes se observaron dos patrones, uno en forma de schwannoma clásico o de tumor híbrido schwannoma-neurofibroma y otro de schwannoma plexiforme. El primer patrón se observó en 8 tumores profundos, mientras que el patrón de schwannoma plexiforme estuvo presente en 17 lesiones tipo placa y en 2 tumores superficiales. El 100% de pacientes con lesiones tipo placa o tumores superficiales identificaban su aparición en las primeras 2 décadas de la vida. En nuestra cohorte el 100% de los pacientes con lesiones tipo placa y con tumores superficiales se encontraban dentro de los grupos de mayor gravedad fenotípica y el 82.6% de ellos estaban en los 3 grupos de mayor gravedad genética.

Además, en el análisis genético de los cultivos de células de Schwann obtenidos de 7 schwannomas en forma de placas cutáneas (100%) se consiguió identificar la mutación constitucional responsable de la enfermedad en todas ellas.

Conclusión: La presencia de lesiones cutáneas, en especial los schwannomas plexiformes, son frecuentes en los pacientes con NF2, aparecen en los primeros años de vida y su existencia se asocia a un peor pronóstico. Además, estas lesiones pueden ser útiles en el diagnóstico genético de la enfermedad.

1. Introducción

1.1 Definición

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 (1).

1.2 Epidemiología

La NF2 no suele mostrar preferencia por ningún sexo o raza y, a pesar de que al inicio se consideraba una enfermedad extremadamente infrecuente, en estudios recientes se demuestra que su incidencia es cercana a 1/25.000-33.000 pacientes/año y su prevalencia a 1/60.000 (2,3).

1.3 Patogénesis y genética de la enfermedad

Este proceso es la consecuencia de mutaciones en el gen *NF2* localizado en el brazo largo del cromosoma 22 (22q12.2) (4), que presenta 17 exones. Codifica para una proteína llamada schwannomina o merlina (5,6). 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-Radixina-Like Protein**) (7,8). 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 glicoproteínas de la membrana celular (7,8). Merlina promueve este tipo de uniones y, además, regula negativamente la proliferación celular. Para hacerlo, interviene en diferentes vías metabólicas como la vía Ras/Rad/MEK/ERL, la PI3K/Akt/mTORC1 o la NF- κ B (9) y cuando pierde su función, se produce una reproducción celular aumentada favoreciendo la aparición de determinados

tumores (10). La merlina se encuentra predominantemente en las células que conforman el tejido neural (células de Schwann y neuronas), lo que explica que la mayoría de manifestaciones clínicas se relacionen con este tipo de tejidos, pero también puede estar en otras zonas del cuerpo como la retina, los ovarios o las glándulas adrenales (el motivo de que en algunas de estas zonas no produzca síntomas podría deberse al hecho de que otra proteína hace su función o a que las proteínas que interactúan con ella lo hacen de forma diferente) (11).

1.4 Manifestaciones clínicas de la enfermedad

1.4.1 Manifestaciones neurológicas

El aspecto más conocido de la NF2 es el desarrollo de schwannomas vestibulares (SVs) bilaterales (1). Su presencia permite reconocer la enfermedad en la mayor parte de casos y se consideran un criterio suficiente para poder establecer el diagnóstico. En la mayoría de afectos de NF2, suelen ser el primer signo en aparecer (1,7). Estos tumores aparecen en el 95% de pacientes y producen sordera neurosensorial que suele manifestarse de media alrededor de los 27 años de edad (1,7). Esta pérdida de audición se observa en el 95% de casos (aunque solo dos tercios son conscientes de ella) y su patogenia aún no es del todo conocida. La sospecha inicial era que se debía únicamente a la compresión mecánica del nervio por parte del tumor (9). Sin embargo, varios estudios han objetivado la ausencia de correlación entre el tamaño del tumor y el grado de sordera (12,13). Además, existen pacientes que presentan pérdida de audición y ésta no se acompaña de un aumento del volumen tumoral. Por todo ello se han propuesto otros dos mecanismos que podrían contribuir a este síntoma; uno sería la isquemia del aparato auditivo secundaria a una disrupción del riego sanguíneo coclear y el otro la consecuencia de la liberación de metabolitos ototóxicos y neurotóxicos por parte de los tumores (9).

Si bien los SVs son el hallazgo más característico, los schwannomas también pueden aparecer en otras localizaciones como son la columna, los nervios periféricos o los pares craneales diferentes del VIII. Los schwannomas localizados en la columna están presentes en un 90% de los casos aunque solo un 30% de ellos ocasionan síntomas (14,15). Respecto a los schwannomas localizados en pares craneales diferentes al VIII, se ha comprobado que los desarrollan el 51% de los pacientes (16), siendo el trigémino el segundo par craneal involucrado con más frecuencia (29% de pacientes) (17).

Además, la NF2 puede producir tumores derivados de otras células neurales como los meningiomas, los ependimomas o los astrocitomas. De todos ellos los más relevantes son los meningiomas. Estos se diagnostican en la mitad de los afectos de NF2 y en publicaciones en las que se evalúa la mortalidad de los enfermos con NF2, se concluye que son uno de los principales marcadores de peor pronóstico (18). 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 originan dentro del cráneo, o con debilidad muscular, dolor y parestesias, si lo hacen en la columna (19).

Los ependimomas, por su parte, aparecen en la columna, suelen ser de bajo grado y tienen un lento crecimiento (14) . Estos tumores representan el 75% del total de los tumores intramedulares asociados a la NF2 y están presentes en un 18-53% de los pacientes, aunque solo en un 20% son sintomáticos (20). La clínica que producen varía en función del tamaño y la localización a lo largo de la columna, pero los síntomas más habituales son el dolor lumbar (56%), la debilidad de las extremidades inferiores (28%), el dolor neural (58%) o las parestesias (16%) (15,17,21).

Finalmente, los astrocitomas son muy poco frecuentes y solo se han descrito en casos muy aislados (17,22).

A diferencia de lo que ocurre en la neurofibromatosis tipo 1 (NF1), el riesgo de malignización de los tumores en la NF2 es bajo. La probabilidad de que un tumor del SNC malignice es del 0.5% aproximadamente (23).

La NF2 también puede expresarse en forma de mononeuropatía que causa una disminución progresiva de la funcionalidad de los nervios enfermos y deriva en un déficit muscular. Esta forma de afectación se observa en un 10-15% de los casos, siendo el facial el nervio comprometido en más ocasiones (17,24). En los niños ésta es una manifestación frecuente, aunque raramente se relaciona con la enfermedad en el momento de su presentación, salvo que existan antecedentes familiares de NF2. En casos excepcionales, no más allá del 3-5%, se ha descrito la presencia de una polineuropatía grave cuyo origen aún no está del todo aclarado (25).

1.4.2 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 (17). Casi siempre son de localización subcapsular posterior y para considerarlas secundarias a la enfermedad deben diagnosticarse en pacientes menores de 50 años. También se ha descrito el desarrollo de hamartomas en la retina, membranas epirretinianas y meningiomas en el nervio óptico (26–28). Los hamartomas (6-22% de pacientes) son lesiones sobreelevadas que suelen localizarse en la mácula y que, a menudo, ocasionan la disminución de la agudeza visual del enfermo. En la clínica se caracterizan por la aparición de áreas más pigmentadas en las que se observa un tejido retiniano o epirretiniano engrosado y de color blanco o grisáceo. Las membranas epirretinianas son membranas translúcidas o semi-traslúcidas de color grisáceo y con bordes bien delimitados que no suelen alterar la agudeza visual (26–28).

1.4.3 Manifestaciones dermatológicas

Existe la idea generalizada de qué 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. No obstante, si revisamos la literatura vemos que las lesiones cutáneas aparecen con bastante frecuencia.

Se identifican fundamentalmente dos tipos de lesiones cutáneas en este contexto: las manchas café con leche y los schwannomas cutáneos siendo estos últimos los más característicos (1,17).

Las manchas café con leche se objetivan en un 40% de los pacientes (7) y tienen una morfología similar pero no idéntica a las de la NF1. En la NF2 éstas 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 (7). Su histología es muy parecida a la de las lesiones típicas de la NF1, pero con un menor número de melanosomas (8). En los enfermos con signos de NF2 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 (20).

Los schwannomas cutáneos son proliferaciones dérmicas de células de Schwann que pueden localizarse en diferentes grados de profundidad y que pueden tener una histología variable. Microscópicamente el patrón más habitual, según la literatura, es el del schwannoma clásico (29). Éste está formado por una proliferación fusocelular que se localiza en la dermis, compacta y encapsulada, con las 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 (30). Además de los schwannomas con un patrón clásico, se han identificado schwannomas con patrón plexiforme (31) y los tumores híbridos (29). En los schwannomas con patrón plexiforme se observan haces de células fusiformes muy compactas (tipo Antoni A) que discurren por la

dermis formando un patrón plexiforme (31). En los tumores híbridos se observan áreas difusas de neurofibroma dentro de las cuales se identifican nódulos de schwannoma clásico (29). 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 dos tumores que los forman por separado. Es decir, se tiñen con S100 todas las células del schwannoma y solo el 40% en las 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 (29).

La formación de schwannomas en la piel es muy característica de la NF2, pero probablemente no es exclusiva. En la literatura hay casos descritos de pacientes con lesiones solitarias con microscopía de schwannoma clásico y de tumor híbrido (32). Además, este tipo de lesiones también pueden verse en la schwannomatosis (ver más adelante) y, de forma menos frecuente, en algunos casos de NF1 (33). Por otra parte, los schwannomas de tipo plexiforme sí parecen ser propios de la NF2. Si revisamos la literatura se ha descrito su presencia de forma aislada en pacientes sanos, pero cuando estos tumores aparecen en edades precoces o cuando se identifica más de uno en el mismo enfermo, prácticamente siempre van asociados a NF2. Es importante resaltar que la literatura al respecto es escasa y muchas veces confusa ya que muchos de los artículos han sido escritos por no dermatólogos o bien fueron publicados hace más de 15-20 años cuando estas enfermedades minoritarias no estaban tan bien definidas como ahora. En este sentido, algunos de los casos descritos con schwannomas plexiformes múltiples se diagnosticaron de schwannomatosis, pero cuando se evalúan con los conocimientos actuales vemos que probablemente se hallaban afectados de una NF2 (34).

La schwannomatosis es una entidad producida por mutaciones en el gen IN11/SMARCB1 o LZTR1. 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 los nervios periféricos), además de aparecer en la piel y los tejidos blandos, pero no en el VIII par como es característico de la NF2 (35).

A día de hoy no hay un consenso a la hora de clasificar clínicamente los schwannomas cutáneos ni tampoco estudios que describan con detalle la correlación clínica de cada uno de los patrones microscópicos. Si revisamos la literatura vemos que algunos trabajos agrupan todos los schwannomas cutáneos en un solo grupo y otros en cambio distinguen los schwannomas en placa, descritos como lesiones superficiales, con áreas de piel ligeramente hiperpigmentada, de tacto blando y superficie arrugada, con ocasional hipertrichosis, y los tumores, descritos como lesiones de profundidad variable que no suelen presentar cambios epidérmicos, de tacto elástico, de morfología redondeada, adheridos a planos profundos y que se localizan siguiendo los trayectos nerviosos. Otros, identifican, además de las placas, diferentes tipos de tumores en función de la profundidad de los mismos (1,17,36).

Si revisamos la literatura vemos que las lesiones (schwannomas) descritas como placas se observan en un 41-48% de los casos y son las de aparición más precoz (1,17,36), mientras que los tumores se observan en un 32-68% de pacientes (la variabilidad entre las series es grande ya que como decíamos cambia la forma de agrupar estas lesiones en función del trabajo).

1.5 Diagnóstico de la NF2

1.5.1 Diagnóstico clínico

En la gran mayoría de pacientes el diagnóstico inicial es clínico. En la actualidad, se realiza mediante los criterios de Manchester (estos se establecieron en 1992 y con posterioridad se han propuesto algunas revisiones) (tabla 1) (37,38)

Criterios de Manchester
Schwannomas vestibulares bilaterales (menores de 70 años)
Familiar afecto de NF2 + schwannoma unilateral (menores de 70 años)
Familiar afecto de NF2 o schwannoma unilateral + 2 de los siguientes: meningioma, catarata, glioma*, neurofibroma*, schwannoma extravestibular o calcificación cerebral (si hay un schwannoma unilateral + 2 o más schwannomas no cutáneos se debe descartar mutación en LZTR1)
Meningiomas múltiples (2 o más) + 2 de los siguientes: catarata, glioma*, neurofibroma*, schwannoma extravestibular o calcificación cerebral
Mutación constitucional o mutación patogénica en mosaico en el gen NF2 detectada en sangre o en dos tumores por separado (debe ser la misma mutación en ambos tumores)
*En las nuevas revisiones se ha propuesto cambiar estos tumores por ependimomas

Tabla 1. Criterios de Manchester

No obstante, la aplicación de estos criterios puede ocasionar algunas dificultades para el diagnóstico de la enfermedad en ciertas situaciones como, por ejemplo, los casos de debut precoz, en los que aún no ha habido tiempo para el desarrollo de las manifestaciones clásicas de la enfermedad, o los pacientes que tengan formas en mosaico. En estos casos es imprescindible el diagnóstico molecular.

1.5.2 Diagnóstico molecular

1.5.2.1 Principales indicaciones de diagnóstico molecular

El diagnóstico molecular está indicado en pacientes con manifestaciones propias de la enfermedad, pero que no cumplen los criterios clínicos de Manchester, o en aquellos casos con familiares afectados que tienen escasos o ningún síntoma del proceso. Además, el diagnóstico molecular es especialmente útil en la NF2 debido a que existe una gran proporción de pacientes que expresan formas en mosaico de la enfermedad. Se calcula que del total de pacientes con NF2 un 50% son casos de *novo*, es decir, sin antecedentes familiares de la enfermedad, y de estos un 25-35% (39) se presentan en forma de un 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 (40).

Candidatos a realizar un diagnóstico molecular de NF2 en sangre (41,42)

- Neurinoma unilateral antes de los 20 años
- Meningioma aislado antes de los 20 años
- Schwannoma extravestibular en la infancia
- Hamartoma retiniano en la infancia
- Pacientes con 2 criterios de Manchester con menos de 50 años, siendo uno de estos criterios la mononeuropatía

Candidatos a realizar un diagnóstico molecular en tejido (muestra tumoral)

- Neurinoma unilateral entre los 20 y 30 años
- Pacientes con 2 criterios de Manchester con más de 50 años

En los casos familiares, el proceso es teóricamente menos complejo debido a que ya conocemos la mutación concreta que presentan los pacientes y únicamente debemos

buscarla en los hijos (la búsqueda de una mutación ya conocida es un proceso rápido que no suele tardar más allá de 2-3 semanas).

1.5.2.2 Técnicas de diagnóstico molecular

Las técnicas utilizadas para realizar el estudio genético cambian en función de la situación clínica. En nuestro centro el diagnóstico molecular se realiza de la siguiente manera:

- Si estamos ante un paciente sin familiares afectados (por lo tanto, sin mutación conocida) se lleva a cabo un estudio de la región codificante del gen NF2 a partir del análisis del DNA de una muestra de sangre mediante ultrasecuenciación (Next Generation Sequencing). En caso de no detectar mutación alguna, el estudio se amplía con la realización de un análisis del número de copias mediante MLPA (Múltiplex Ligand Probe Amplification).
- Si se trata de un paciente sin familiares afectados en el que sospechemos un mosaicismo se realiza un estudio de la región codificante del gen NF2 a partir del análisis del DNA de dos muestras tumorales mediante ultrasecuenciación (Next Generation Sequencing). En caso de no detectar mutación alguna, el estudio se amplía con el análisis del número de copias mediante MLPA (Múltiplex Ligando Probe Amplification).
- Si estamos ante un paciente con familiares afectados (por lo tanto, con mutación conocida) se realiza el estudio mediante secuenciación con método de Sanger (excepto en caso de que la mutación se deba a una alteración en el número de copias, en cuyo caso se utiliza MLPA).

1.5.2.3 Posibles alteraciones en el estudio molecular

El gen de la NF2 puede alterarse de múltiples maneras para acabar produciendo una NF2. Como hemos comentado anteriormente la mutación en el gen NF2 puede estar presente en todas las células del organismo o bien expresarse en forma de un mosaicismo:

Mosaicismo genético: es una alteración genética en la que, en un mismo individuo, coexisten dos o más poblaciones de células con distinto genotipo (dos o más líneas celulares), originadas a partir de un mismo cigoto (43). Normalmente se produce por alteraciones genéticas que tienen lugar durante el desarrollo embrionario, una vez ya se ha realizado la unión entre el óvulo y el espermatozoide (mutaciones postcigóticas). Hoy dos tipos principales:

- **Mosaicismo somático:** en el que coexisten células normales y anormales dentro de un mismo organismo (puede afectar o no a la línea germinal). La mutación no puede ser transmitida a la descendencia a menos que algunas células de la línea germinal estén afectadas. Por ejemplo, si se produce una mutación en una célula de la piel, esta se transmitirá a las células que deriven de ella, pero no a las restantes. Por lo tanto, a partir de ese momento, en un mismo organismo coexisten células con distinta información genética. Cuando nos encontramos con mosaicos en los que hay afectación de las células de la piel podemos observar patrones característicos (líneas de Blaschko, tablero de ajedrez o filiforme). En la NF2 sin embargo los mosaicismos no suelen manifestarse en la piel.

- **Mosaicismo gonadal** en el que la mutación afecta a una parte de los gametos (óvulos o espermatozoides). La mutación puede transmitirse a la descendencia. Este tipo de mosaicismo tiene importantes implicaciones en el diagnóstico genético de ciertas enfermedades hereditarias, ya que es posible que

un feto esté afectado por la enfermedad sin que la mutación causante de dicha enfermedad sea detectable en las muestras sanguíneas de ninguno de los progenitores.

En segundo lugar, debemos conocer cuál es la alteración exacta que ha modificado la funcionalidad del gen NF2. Como veremos más adelante el tipo de mutación puede ser importante a la hora de definir el fenotipo de la enfermedad. Las mutaciones que pueden alterar el gen NF2 son las siguientes:

- **Mutaciones “missense”** (44): hay un cambio en una de las bases del DNA de forma que el triplete codifica para un aminoácido diferente del que debería, es decir, en esa posición de la proteína habrá un aminoácido incorrecto, lo que puede alterar más o menos la función de la proteína dependiendo de su localización e importancia (fig. 1).

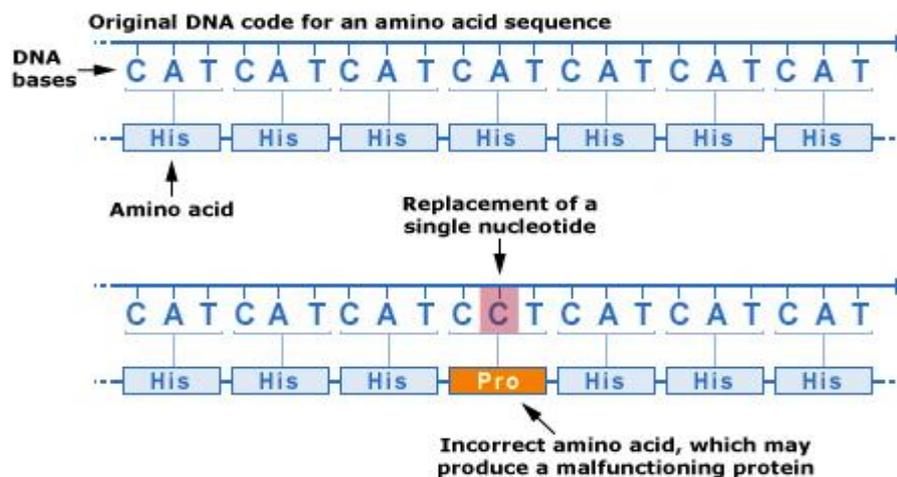


Figura 1. Representación gráfica de una mutación “missense”. Fuente: National Library of Medicine (<https://www.nlm.nih.gov/>).

- **Mutaciones “nonsense” o truncantes** (44): hay un cambio en una de las bases del DNA de forma que el nuevo triplete que se forma determina la señal de fin de la cadena de aminoácidos. Esto es, se trunca la proteína, no se continúa formando a partir de ahí. Según dónde quede truncada la proteína será capaz de preservar algo de función o no (fig. 2).

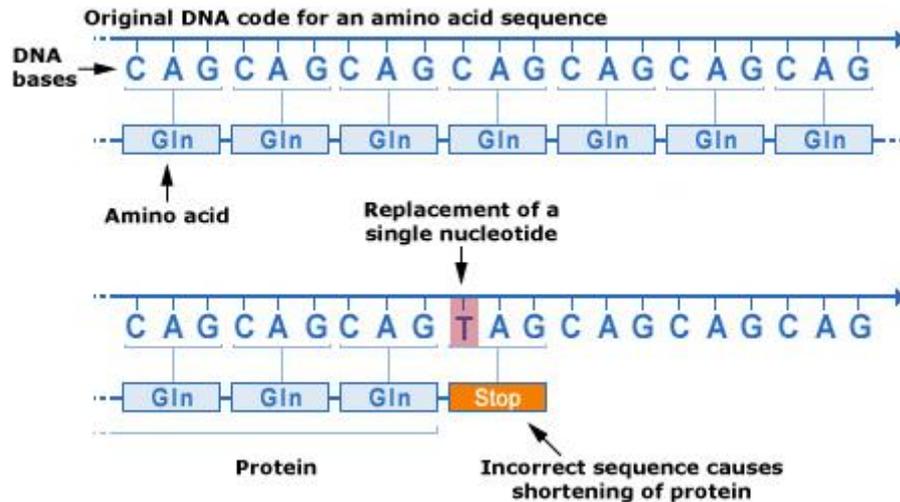


Figura 2. Representación gráfica de una mutación “nonsense”. Fuente: National Library of Medicine (<https://www.nlm.nih.gov/>)

- **Inserción** (44): se añade una o más bases al DNA original. De esta forma se puede alterar el marco de lectura para formar la proteína o insertar aminoácidos extra que son inadecuados.

- **Delección** (44): se pierden una o más bases, es decir, se pierde un trozo de DNA alterando la cadena proteica que debería formarse y su función. De esta forma se puede alterar el marco de lectura para formar la proteína o eliminar aminoácidos que son propios de la cadena proteica. En ocasiones las delecciones son tan largas que pueden comprometer un gen entero o varios genes contiguos.

- **Duplicación:** hay un fragmento de DNA que está copiado una o varias veces, lo que altera la formación de la cadena de aminoácidos y la función de la proteína. De esta forma se puede alterar el marco de lectura para formar la proteína o insertar aminoácidos extra que son inadecuados.

- **Mutaciones con cambio del marco de lectura “frameshift mutations”** (44): se da cuando por inserción o pérdida de pares de bases se cambia el marco de lectura. Para la decodificación, las bases se leen de tres en tres, esto es, cada tres bases determinan un aminoácido. Si se cambia el marco de lectura, cambia la forma de agrupar esas tres bases y se colocaran aminoácidos erróneos habiendo la posibilidad de un triplete STOP prematuro. Las inserciones, duplicaciones y deleciones pueden dar lugar a este tipo de mutaciones (fig. 3).

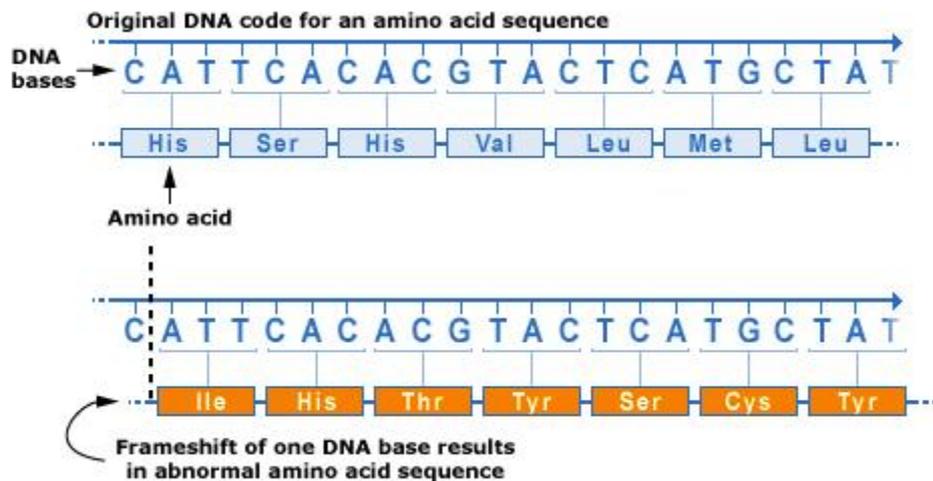


Figura 3. Representación gráfica de una “frameshift mutation”. Fuente: National Library of Medicine (<https://www.nlm.nih.gov/>)

- **Mutaciones en el punto de “splicing” (44):** estas mutaciones tienen lugar en la zona donde se junta el exón y el intrón provocando alteraciones en el “splicing”. Estas derivan en la pérdida de exones o la inclusión de intrones en el ARN que acaba siendo codificado a proteína.

Como veremos posteriormente el tipo de mutación presente en el gen NF2 es clave para saber cuál será la gravedad y el pronóstico de la enfermedad.

1.6 Tratamiento y seguimiento de los enfermos con NF2

El seguimiento de enfermos con NF2 debe ser siempre multidisciplinar, idealmente en centros de referencia donde los pacientes puedan ser atendidos por equipos de facultativos con experiencia en el seguimiento y tratamiento de este proceso. Estos equipos deben estar formados por un genetista, un neurólogo, un dermatólogo, un otorrinolaringólogo, un neurorradiólogo, un neurocirujano y personal de enfermería con experiencia en esta enfermedad (1,52).

El seguimiento de los enfermos con NF2 suele constar de:

- Visita anual con exploración física que incluya:
 - o Audiometría
 - o Exploración cutánea
 - o Exploración neurológica
 - o Exploración oftálmica
- Resonancia magnética (RM) craneal anual a partir de los 8-10 años. Si en la primera exploración no se objetivan alteraciones relevantes pueden hacerse

cada 2 años. Si por el contrario se objetivan lesiones tumorales, los primeros controles se suelen realizar cada 3-6 meses y los siguientes se plantean en función del crecimiento o no de los tumores. En las RM se recomienda realizar cortes de 1-3 mm con alta resolución.

- RM de columna cada 1-2 años a partir de los 10 años. Si en la primera prueba no se objetivan alteraciones relevantes pueden hacerse cada 3-5 años. Si por el contrario se detectan lesiones tumorales los controles se suelen realizar cada 6 meses para valorar el grado de crecimiento.

- En algunos centros se realiza RM de cuerpo completo de forma rutinaria (no en nuestro centro).

1.6.1 Tratamiento de los schwannomas vestibulares

El objetivo en el tratamiento de los tumores vestibulares siempre es preservar al máximo la audición para así mantener la calidad de vida del paciente (1). Las opciones terapéuticas existentes hoy en día para el tratamiento de los SVs son la cirugía, la radioterapia (normalmente en forma de radiocirugía estereotáxica), el tratamiento médico e incluso la observación. Aunque hace años se optaba por operar a la mayoría de pacientes sintomáticos, en la actualidad la elección del tratamiento depende de muchos factores. Siempre hay que tener en cuenta los riesgos y los beneficios de tratar el tumor y consensuar la decisión con el paciente. En general, se recomienda tratar los tumores cuando hay riesgo de compresión cerebral, pérdida de audición o parálisis cerebral.

- Tratamiento quirúrgico: la cirugía suele ser el tratamiento de primera línea en los SVs grandes y/o con crecimiento rápido especialmente en los pacientes jóvenes. Las cirugías de estos tumores en los pacientes con NF2 pueden ser más complejas que en los pacientes con SVs esporádicos, ya que en

la NF2 los tumores pueden ser multifocales, lobulados y más adheridos a las estructuras circundantes (53–55). La principal complicación de este procedimiento es la parálisis facial, que puede ser especialmente problemática ya que el nervio facial inerva la glándula lacrimal y controla el reflejo de parpadeo.

- Radioterapia: el rol de la radioterapia en este tipo de tumores es algo controvertido ya que los resultados son bastante variables en función de los trabajos publicados y faltan estudios en donde se realice un seguimiento a largo plazo de los enfermos. En estudios con seguimientos a 5 años, la radioterapia controla el crecimiento del tumor en un 66%-100% de los casos. Por tanto, la morbilidad en el corto-medio plazo es menor que en la cirugía, pero tras la radioterapia se ha descrito un riesgo de malignización. Se recogen en la literatura 13 casos de neoplasias (tumores malignos de la vaina de los nervios o rabdomiosarcomas) desarrolladas tras la radioterapia (53,56,57). Además, la radioterapia puede hacer más compleja una posible resección quirúrgica posterior.

- Bevacizumab: es un anticuerpo monoclonal contra el factor de crecimiento endotelial (VEGF) que ha demostrado mejorar la audición de pacientes con SVs en el contexto de NF2. En algunos centros incluso se utiliza como primera línea en tumores de crecimiento rápido antes de abordar el tratamiento quirúrgico (58,59). Respecto a la eficacia de este fármaco hay publicado un meta análisis del año 2019 en donde se recogen 161 pacientes tratados de los cuales un 41% presentaron una regresión parcial del tumor, un 47% no presentaron cambios en el tamaño y un 7% progresaron a pesar del fármaco, con una media de seguimiento de 16 meses. Respecto a la audición, ésta mejoró en un 20% de pacientes, se mantuvo estable en el 69% y progresó en el resto (6%) (60). En cuanto a los efectos secundarios, un 17% de pacientes presentaron toxicidades graves. Los efectos secundarios más comunes fueron la

amenorrea (70%), la proteinuria (43%) y la hipertensión (33%). No hay una dosis estandarizada de fármaco, aunque suelen pautarse 5-7.5mg/Kg cada 2-3 semanas un mínimo de 6 meses o hasta que hay una falta de regresión tumoral, seguida de una dosis de mantenimiento de 2.5-5mg/Kg cada 4 semanas.

- Otros fármacos: se ha intentado tratar a estos enfermos con everolimus (inhibidor de mTOR) (61), lapatinib (62) y erlotinib (63) (inhibidores del factor de crecimiento epidérmico) o aspirina (inhibidora de COX-2) pero los resultados de su eficacia a día de hoy son contradictorios y el número de pacientes tratados es escaso.

- Perspectivas de futuro

- o Terapia génica (9): esta forma de tratamiento, que consiste en la modulación del gen afecto mediante la introducción de material genético exógeno es una de las formas de tratamiento más prometedoras en la NF2. A día de hoy no se han realizado estudios en humanos pero si hay estudio preclínicos en animales con resultados prometedores.

- o Inmunoterapia (9): aunque está en una fase muy inicial, la terapia contra las células inflamatorias asociadas a los tumores del SNC es otro de los campos de investigación actualmente en desarrollo para el tratamiento de la NF2.

1.6.2 Abordaje de la pérdida de audición

La pérdida de audición es uno de los factores que más influye en la pérdida de calidad de vida de los pacientes con NF2, ya que se asocia a aislamiento social y dificultades en el mundo laboral (64). En los pacientes con déficit grave o con riesgo importante de pérdida de

audición suele optarse por implantes cocleares o de tronco aunque siempre su implantación es una decisión compleja en donde deben tenerse en cuenta muchos factores como la edad del paciente, la progresión de la pérdida de audición o la funcionalidad de ambos oídos. (65)

1.6.3 Manejo de los meningiomas

Como ya hemos comentado los meningiomas pueden localizarse tanto dentro del cráneo como en la columna.

Muchos meningiomas crecen hasta determinado tamaño y se estabilizan, por lo que muchos de ellos no requerirán tratamiento. Para los que presentan un crecimiento rápido o pueden ocasionar alguna pérdida funcional suele optarse por la cirugía siempre que ésta sea posible. Cuando no es posible (o solo es posible parcialmente) suele plantearse radioterapia aunque, como en el caso de los SVs, no hay estudios a largo plazo y en estos tumores es menos eficaz (66). Respecto a fármacos como lapatinib o bevacizumab hay publicados casos aislados en donde los tumores han respondido, pero son muy pocos pacientes como para sacar conclusiones claras.

1.6.4 Manejo de tumores intramedulares espinales

Aproximadamente el 75% de estos tumores son ependimomas de grados 1 o 2 que suelen diagnosticarse en pruebas de rutina y que tienen un crecimiento lento. En estos casos lo que se recomienda es un seguimiento estrecho y si finalmente se requiere tratamiento suele optarse por cirugía y no por radioterapia (67).

1.7 Importancia del diagnóstico precoz en la neurofibromatosis tipo 2

Las múltiples comorbilidades que asocia la NF2, su difícil diagnóstico y la extrema complejidad de su tratamiento hacen que resulte esencial realizar un diagnóstico precoz. Identificar los pacientes graves a edades tempranas es clave por diferentes 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 y a los pacientes darles la oportunidad de aprender el lenguaje de signos cuando aún tienen audición (facilitando así la adaptación). En segundo lugar, permite derivar de forma rápida al paciente a centros especializados de referencia. Estudios que han analizado los principales factores de riesgo en relación a la mortalidad de los enfermos con NF2 demuestran que la derivación precoz a un centro de referencia con experiencia mejora de forma estadísticamente significativa su supervivencia (68).

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 postquirúrgicas. Todo esto contribuye a mejorar la calidad de vida de los enfermos e incluso, disminuye su mortalidad.

1.8 Estratificación de la gravedad de la NF2

Con el objetivo de identificar de forma precoz los pacientes con fenotipo más grave se han intentado desarrollar, desde hace años, diferentes formas de estratificar a los enfermos en función de la gravedad.

Clásicamente, los pacientes afectados de NF2 se clasificaban en dos grandes grupos. Por un lado, los casos con un fenotipo tipo Gardner que presentaban formas leves de la enfermedad, que debutaban de forma tardía, alrededor de los 25-30 años, normalmente con

la aparición de SVs, que tenían una carga tumoral baja y una baja morbimortalidad. Por otro lado, los pacientes tipo Wishart que tenían un debut más precoz en la edad pediátrica, con una clínica distinta a los schwannomas vestibulares, con alta carga tumoral y con alta morbimortalidad.

Hoy en día esta clasificación no suele utilizarse en la práctica clínica, pero da una idea de cómo se expresa la enfermedad. Cuando la enfermedad se inicia en la edad pediátrica tiene un curso más grave y su debut raramente ocurre con el desarrollo de SVs (sólo el 15-30% de los niños lo hacen así), sino que estos tumores involucran a nervios diferentes al VIII par craneal. Además, en una mayor proporción los niños presentan meningiomas localizados en la columna, mononeuropatía, e incluso calcificaciones intracraneales similares a las que se pueden ver en algunos casos de esclerosis tuberosa (8,45,46). Asimismo, las manifestaciones dermatológicas tienen en este grupo de edad, un especial protagonismo al igual que ocurre con las alteraciones oculares (aunque hay mucha variabilidad entre las series, parece que en este grupo la presencia de cataratas y hamartomas retinianos puede ser muy elevada) (8,47).

En el año 2017 y con el mismo objetivo de identificar precozmente los casos graves de NF2, un grupo de autores británicos crearon el Genetic Severity Score (GSS) (tabla 2). Esta escala de gravedad, que se basa en la mutación germinal objetivada en cada uno de los pacientes, permite su clasificación en 3 grupos (mosaico, clásico y grave) (48). Los pacientes con un GSS alto tienen ratios de crecimiento de los SVs más elevadas (49), mayor y más temprana afectación ocular (mayor prevalencia de cataratas, atrofia óptica, membranas epirretinianas y hamartomas retinianos) (50), edad más temprana al diagnóstico, mayor prevalencia de SVs, mayor prevalencia de meningiomas intracraneales y espinales, mayor prevalencia de schwannomas espinales e, incluso, edad más temprana de inicio de tratamientos como radioterapia, cirugía y bevacizumab (48,51). El GSS tiene una gran fiabilidad para predecir el fenotipo de los pacientes con mutaciones más graves (los estadios altos del score), pero puede ser menos preciso cuando se trata de predecir el

fenotipo de pacientes mosaicos o de los clasificados en los grupos teóricamente más leves. En el intento de predecir de forma más precisa el fenotipo de estos enfermos nuestro grupo publicó en el año 2021 (52) una versión modificada del GSS llamada Functional Genetic Severity Score (FGSS) (tabla 3), en la que además de la mutación germinal se tiene en cuenta el grado de funcionalidad de la merlina y de alguna de las proteínas reguladas por ella.

Genetic Severity Score			
Definition	Subcategory	Clinical characteristics	Genetic Severity
Meets clinical criteria for sporadic NF2 but not confirmed molecularly with identical NF2 mutations detected in two separate tissue samples	1 ^a	Presumed tissue mosaicism	1 Tissue mosaic
Mosaic NF2 confirmed molecularly with identical NF2 mutations detected in two or more separate tissue samples	1B	Confirmed tissue mosaicism	1 Tissue mosaic
Full or mosaic NF2 mutation identified in blood excluding those found in group 2B or 3: <ul style="list-style-type: none"> - Missense mutations; - In-frame deletions and duplications - Deletions involving the promoter region or exon 1 - Splice site mutations in exons 8–15 - Truncating mutations of exon 1 - Mosaicism in blood for mutations other than truncating mutations in exons 2–13 	2A	Mild NF2	2 Classic
Full or mosaic NF2 mutation identified in blood including: <ul style="list-style-type: none"> - Splicing mutation involving exons 1–7 - Large deletion not including the promoter or exon 1 - Truncating mutations in exons 14–15 - Mosaic in blood for a truncating mutation in exons 2–13 	2B	Moderate NF2	2 Classic
Full NF2 truncating mutation exons 2–13	3	Severe NF2	3 Severe

Tabla 2. Genetic Severity Score (GSS)

Functional Genetic Severity Score		
NF2 Germline mutation	Mutation Type	Phenotype
Presumed mosaic; patients harboring a Ring22; Mosaic variants classified as 3 (detected in two affected tissues)	1	Very mild phenotype
Generalized mosaic variants classified as 3 (detected in unaffected tissue). Mosaic variants classified as 4 (detected in two affected tissues)	2	Very mild phenotype
Large deletion (> 1 exons) maintaining NF2 reading frame; missense or in frame deletions/Insertions. Generalized mosaic variants classified as 4 (detected in unaffected tissue). Mosaic variants classified as 5-6 (detected in two affected tissue)	3	Mild
Splicing variants maintaining NF2 reading frame or generating frameshift variants in exons 14-17; whole NF2 gene deletion or large deletion (> 1 exons) causing a frameshift mutation. Generalized mosaic variants of mutations classified as 5 (detected in unaffected tissue)	4	Moderate
Truncating variants in exons 1, 14-17; Splicing variants generating frameshift mutations in exons 1-13. Generalized mosaic mutations classified as 6 (detected in unaffected tissue).	5	Moderate-Severe
Severe Truncating variants in exons 2-13	6	Severe

Table 3. Funcional Genetic Severity Score (FGSS)

1.9 Relación entre gravedad de la enfermedad y las lesiones cutáneas

Cuando se analizan las series de pacientes pediátricos con NF2 se constata que las lesiones cutáneas son unos de los principales síntomas de debut (8,69,70). Además, si se revisan todos los casos publicados de schwannomas plexiformes cutáneos asociados a NF2 vemos que todos se han descrito en pacientes jóvenes (4-28 años) o con fenotipos graves (31,72–78). Por todo ello, las lesiones cutáneas podrían resultar útiles como marcador pronóstico de la enfermedad. Sin embargo, la relación de las mismas y la gravedad de la enfermedad es un aspecto poco estudiado. En el año 2019 Halliday et al publicaron una serie de 86 pacientes con NF2 en la que estratificaron diferentes características clínicas, entre las que estaban las lesiones cutáneas, en función de la gravedad genética (GSS) y vieron que estas aparecían más frecuentemente en los enfermos más graves (51). No obstante, esta serie recogía únicamente pacientes pediátricos y no hacía un análisis detallado de los diferentes tipos de manifestaciones cutáneas. El trabajo más completo realizado hasta la fecha, centrado únicamente en las manifestaciones cutáneas, fue el realizado en el año 1997 por Mautner et al (36) en donde sí se hacía un estudio detallado de las lesiones cutáneas de 88 pacientes y su relación con la gravedad fenotípica. Estos autores objetivaron que los pacientes fenotípicamente más graves tenían más lesiones cutáneas, pero no realizaron ninguna correlación con la gravedad genética.

1.10 Lesiones cutáneas y diagnóstico en los casos complejos

La schwannomas cutáneos, al igual que el resto de tumores en la NF2, se forman una vez se inactivan los dos alelos del gen NF2. Uno de los alelos es el que los pacientes heredan de sus progenitores o el que está mutado de *novo* y el otro es el que se inactiva posteriormente (el llamado “second hit”(79)). El hecho de que las lesiones cutáneas aparezcan, en la mayoría de los casos, precozmente puede proporcionar una ventana de oportunidad para diagnosticar a los pacientes con NF2 y lesiones cutáneas en edades

tempranas, si conseguimos demostrar la mutación en el gen NF2 en el tejido procedente de la piel. Este hallazgo además puede ser muy útil para diagnosticar a las formas en mosaico de la enfermedad ya que estos pacientes muchas veces no tienen mutación detectable en sangre por lo puede ser interesante buscarla en la piel.

2. Hipótesis

Se plantean las siguientes hipótesis de trabajo que serán desarrolladas en los siguientes artículos:

1. *Las lesiones cutáneas en la NF2 son frecuentes y con unas características clínicas e histológicas definidas*

Como hemos comentado anteriormente, no hay una uniformidad a la hora de describir clínica e histológicamente las lesiones cutáneas asociadas a la NF2. Pensamos que estas lesiones tienen unas características clínicas e histológicas propias bien definidas.

2. *Las lesiones cutáneas en la NF2 son más frecuentes en los pacientes más graves.*

Existe un solo trabajo publicado en donde se describe que las lesiones cutáneas aparecen de forma más frecuente en pacientes fenotípicamente más graves. En pacientes adultos no se ha demostrado a día de hoy relación clara entre la gravedad genética y las lesiones cutáneas.

3. *Es posible demostrar la mutación de la NF2 en el tejido obtenido de las lesiones cutáneas.*

Desde el punto de vista teórico está descrito que los tumores se forman una vez se inactivan los dos alelos del gen NF2. No obstante, esto aún no se ha demostrado utilizando el tejido proveniente de las lesiones cutáneas. En caso de demostrarse, este análisis podría tener utilidad diagnóstica.

3. Objetivos

3.1 Objetivo principal

- Caracterizar la clínica y la microscopia de las lesiones cutáneas en la NF2.

Se estudiarán las características clínicas e histológicas de las lesiones cutáneas en nuestra cohorte de pacientes.

3.2 Objetivos secundarios

- Determinar si las lesiones cutáneas de la NF2 pueden servir como marcador pronóstico de la enfermedad.

Se clasificarán los pacientes de nuestra cohorte en función de la gravedad fenotípica y genética y observaremos si las lesiones cutáneas aparecen de forma más frecuente en los grupos de pacientes con mayor gravedad.

- Determinar si las lesiones cutáneas pueden tener utilidad diagnóstica

Se buscará la presencia de la mutación en los dos alelos del gen NF2 en determinadas lesiones cutáneas asociadas a la NF2, a partir del tejido obtenido de estas lesiones.

4. Compendio de publicaciones

4.1 Artículo 1

Plana-Pla A, García B, Munera-Campos M, Catusus N, Serra Arenas E, Blanco I, Castellanos Perez E, Bielsa I; NF2 **Multidisciplinary Clinics HUGTiP-ICO-IGTP. Skin lesions in neurofibromatosis type 2: diagnostic and prognostic significance of cutaneous (plexiform) schwannomas.** J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022 Sep;36(9):1632-1640.

doi: [10.1111/jdv.18190](https://doi.org/10.1111/jdv.18190).

Epub 2022 May 21. PMID: 35490384.

doi: 10.1111/jdv.18190.

4.2 Artículo 2

Castellanos E, Plana A, Carrato C, Carrió M, Rosas I, Amilibia E, Roca-Ribas F, Hostalot C, Castillo A, Ros A, Quer A, Becerra JL, Salvador H, Lázaro C, Blanco I, Serra E, Bielsa I; for CSUR Phakomatoses Multidisciplinary Clinics HUGTiP-ICO-IGTP. **Early Genetic Diagnosis of Neurofibromatosis Type 2 From Skin Plaque Plexiform Schwannomas in Childhood.** JAMA Dermatol. 2018 Mar 1;154(3):341-346.

doi: [10.1001/jamadermatol.2017.5464](https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.5464).

Erratum in: JAMA Dermatol. 2018 Jul 1;154(7):852.

PMID: 29322178; PMCID: PMC5885846.

doi: 10.1001/jamadermatol.2017.5464.

doi: 10.1001/jamadermatol.2017.5464.

doi: 10.1001/jamadermatol.2017.5464.

doi: 10.1001/jamadermatol.2017.5464.

doi: 10.1001/jamadermatol.2017.5464.

doi: 10.1001/jamadermatol.2017.5464.

5. Resumen global de los resultados

En resumen, los resultados más relevantes de las publicaciones en relación a las hipótesis planteadas son los siguientes:

1. Las lesiones cutáneas en la NF2 son frecuentes y con unas características clínicas e histológicas definidas:

1.1. El 67.3% de los pacientes diagnosticados de NF2 presentaba lesiones cutáneas.

1.2. Un 48,9% de pacientes tenía schwannomas profundos, un 46,9% schwannomas superficiales y el 38,8% MCL.

1.3. El 75% de las muestras que se obtuvieron de 8 schwannomas profundos tenía una microscopia compatible con schwannoma clásico y el 25% restante con tumor híbrido.

1.4. El 100% de las muestras que se obtuvieron de 19 schwannomas superficiales (17 placas y 2 tumores superficiales) tenía una microscopia compatible con schwannoma plexiforme.

1.5. El 100% de los pacientes refería la aparición de los schwannomas superficiales de forma congénita o en las primeras 2 décadas de la vida.

2. Las lesiones cutáneas en la NF2 son más frecuentes en los pacientes más graves.

2.1. Tanto las MCL como los schwannomas cutáneos se observaron con mayor frecuencia en los pacientes con un **fenotipo** más grave.

2.1.1. De los pacientes con MCL, un 57.9% se encontraban en el grupo de mayor gravedad (grupo 1), un 31.6% en el grupo 2, 10.5% en el grupo 3 y no había paciente alguno con MCL en el grupo 4 (menor gravedad). Estas diferencias eran estadísticamente significativas ($\chi^2=7.21$; $p=0.028$).

2.1.2. De los pacientes con schwannomas profundos, un 70.8% pertenecían al grupo de mayor gravedad (grupo 1), un 20.8% al grupo 2, 8.3% al grupo 3 y no había paciente alguno con schwannomas profundos en el grupo 4 (menor gravedad). Estas diferencias eran estadísticamente significativas ($\chi^2=17.43$; $p=0.001$).

2.1.3. De los pacientes con schwannomas superficiales, un 78.3% era del grupo de mayor gravedad (grupo 1), un 21.7% del grupo 2 y no había paciente alguno en los grupos 3 y 4 (menor gravedad). Estas diferencias eran estadísticamente significativas ($\chi^2=23.77$; $p=0.001$).

2.2. Tanto las MCL como los schwannomas cutáneos se observaron con mayor frecuencia en los pacientes con un **genotipo** más grave

2.2.1. De los pacientes con MCL, un 26.3% pertenecía al grupo de mayor gravedad genética (grupo 6), un 15.8% al grupo 5, un 38.8% al grupo 4, un 10.5% al grupo 3, no había pacientes en el grupo 2 y un 10.5% pertenecía al grupo 1 (menor gravedad). Estas diferencias eran estadísticamente significativas ($\chi^2=6.49$; $p=0.04$).

2.2.2. De los pacientes con schwannomas profundos, un 29.2% se encontraba en el grupo de mayor gravedad genética (grupo 6), un 25% en el grupo 5, un 25% en el grupo 4, un 8.3% del grupo 3, no había pacientes en el grupo 5 y un 12.5% en el grupo 1 (menor gravedad). Estas diferencias eran estadísticamente significativas ($\chi^2=11.49$; $p=0.02$).

2.2.3. De los pacientes con schwannomas superficiales (placas + tumores superficiales), un 47.8% era del grupo de mayor gravedad genética (grupo 6), un 17.4% del grupo 5, un 17.4% del grupo 4, un 4.3% del grupo 3, no había pacientes en el grupo 2 y un 13% era del grupo 1 (menor gravedad). Estas diferencias eran estadísticamente significativas ($\chi^2=12.89$; $p=0.001$).

3. Es posible demostrar la mutación de la NF2 en el tejido obtenido de las lesiones cutáneas.

3.1. En los 7 pacientes analizados (100%) se objetivó la mutación constitucional responsable de la enfermedad. En 4 de ellos (57%) se pudo demostrar también la doble inactivación del gen NF2 objetivando una pérdida de heterocigosidad “second hit” en el segundo alelo.

6. Resumen global de la discusión

La NF2 es una enfermedad cuyas manifestaciones clínicas se focalizan principalmente en el SNC. Por este motivo, con mayor frecuencia los pacientes con NF2 son visitados y tratados por neurólogos, otorinolaringólogos o genetistas y, con menos frecuencia, por dermatólogos. Esto ha propiciado que, en general, se hayan dedicado menos esfuerzos al estudio de las manifestaciones cutáneas que, por otro lado, pueden pasar fácilmente desapercibidas en el contexto de un paciente que sufre otras complicaciones neurológicas graves. En este trabajo se han intentado definir de forma precisa las características clínicas y microscópicas de las lesiones cutáneas asociadas a la NF2, a la vez que se pone de relieve el valor diagnóstico y pronóstico de las mismas.

En el primer estudio aportado en este trabajo, se observó la presencia de lesiones cutáneas en el 67.3% de los casos. El 38.8% tenían MCL, un 48.9% desarrollaron schwannomas profundos y un 46.9% schwannomas superficiales. Estas cifras son similares a las que se describen en otras series como las de Evans (37), Kanter (79), Parry (80) o Mautner (36), en las que se apuntan cifras globales de tumores cutáneos en el 68%, 32%, 67% y 64% de los casos, respectivamente, y MCL en 42%, 43% y 47% (en la serie de Mautner no se recogieron las MCL).

Por el número y la frecuencia con que aparecen las MCL en los pacientes con NF2 (38.8% de pacientes con MCL con una media de 1.2 MCL por paciente), éstas no tienen el protagonismo que sí exhiben en la NF1 (alrededor del 95% presentan al menos 6 MCL (81)). Ello justifica que en la NF1 las MCL se incluyan en los criterios diagnósticos de esta enfermedad. En otras enfermedades como el síndrome de McCune-Albright (82), algunas rasopatas (83) o en la anemia de Fanconi (84) también pueden aparecer MCF. Las MCL en la NF2 tienen un color más claro y unos bordes peor definidos que las de la NF1 y aunque, como hemos visto, su valor diagnóstico es bajo, si debemos considerar la posibilidad de una NF2 en caso de que vayan acompañadas de alteraciones neurológicas como una parálisis facial, meningiomas o anomalías oculares.

Con respecto a los schwannomas cutáneos, y como hemos comentado previamente, en la literatura no hay una uniformidad a la hora de clasificarlos. La mayoría de autores coinciden en agrupar estos tumores en base a su profundidad aunque algunos establecen 2 categorías (tumores superficiales/placas vs tumores profundos) (1,17) y otros los clasifican en 3 (lesiones superficiales/placas vs tumores intracutáneos vs tumores profundos)(36). En nuestra cohorte agrupamos los schwannomas en 2 grupos: 1) Schwannomas profundos para identificar los tumores que en la clínica se manifiestan en forma de nódulos subcutáneos, de tacto firme, redondeados, en ocasiones adheridos a planos profundos y ocasionalmente dolorosos y 2) Schwannomas superficiales que en la clínica aparecen como pápulas, pequeños nódulos o placas del color de la piel o ligeramente hiperpigmentados, de tacto blando y con o sin hipertrichosis.

Los schwannomas profundos, que en nuestra serie estuvieron presentes en casi la mitad de los pacientes, se desarrollaron en diferentes momentos de la vida (en el 57% aparecieron en las primeras 2 décadas de la vida y en el resto aparecieron más tarde). Desde el punto de vista microscópico, estos tumores tradujeron los hallazgos característicos de un schwannoma clásico (nódulos bien circunscritos, redondeados, envueltos por una cápsula y formados por células fusocelulares con áreas con alta densidad celular y otras con menor densidad en un estroma mixoide) o de un tumor híbrido (tumor con áreas de schwannoma clásico adyacentes a áreas de neurofibroma). La utilidad diagnóstica de los schwannomas profundos es limitada, puesto que su expresión clínica es más inespecífica (pueden parecerse a lipomas, tumores fibrohistiocitarios u otros tumores de partes blandas) y, además, se presentan con idéntica clínica y microscopia en otra entidad: la schwannomatosis. Esta enfermedad está causada por mutaciones en el gen SMARCB1 o el LZTR1 y se caracteriza por la aparición de schwannomas en el SNC, en los nervios periféricos o en la piel, pero sin afectación del nervio vestibular ni el desarrollo de meningiomas, ependimomas o complicaciones oculares(85). Pueden aparecer también de forma aislada en pacientes sanos, aunque son muy infrecuentes. En cualquier caso, ante la

presencia de 2 o más schwannomas cutáneos con esta presentación profunda debemos pensar en la posibilidad de una NF2 o de una schwannomatosis, en especial, si el paciente tiene algún otro síntoma asociado.

Los schwannomas superficiales que en nuestra serie se observaron en el 46% de casos, son a tenor de nuestros resultados las lesiones cutáneas más características de esta enfermedad y más útiles desde el punto de vista diagnóstico. Son lesiones con una clínica específica. Cursan en forma de pápulas, pequeños nódulos o placas, de tacto blando, en ocasiones, ligeramente más pigmentadas que la piel circundante y, a veces, con hipertrichosis. Difícilmente son confundibles con otro tipo de tumores, especialmente si se manifiestan en forma de placas con hipertrichosis. El principal diagnóstico diferencial de estos tumores lo podemos establecer con los neurofibromas en la NF1 cuando éstos se presentan en forma de placas de tacto blando. Sin embargo, en la NF1 los neurofibromas no suelen presentar hipertrichosis en superficie y van acompañados de otros estigmas cutáneos como las efélides axilares, MCL en número elevado o neurofibromas más exofíticos. No obstante, incluso en los casos de diagnóstico clínico más difícil, la microscopía es lo suficientemente característica para hacernos sospechar el diagnóstico de NF2. Desde el punto de vista microscópico, en estos tumores es característico observar (para más detalle ver el Anexo 2) proliferaciones de células de Schwann localizadas en la dermis y, a veces, en la hipodermis con dos componentes. Por un lado, un componente nodular con múltiples nódulos constituidos por células de Schwann, de distintos tamaños y formas, dispersos por la dermis (lo que se conoce como disposición plexiforme) y, por el otro, un componente intersticial formado también por células de Schwann, pero con menor densidad celular que en el componente nodular, dispuestas en un estroma edematoso o mixoide y con un patrón de crecimiento infiltrativo que puede envolver nervios, anejos cutáneos o vasos sin destruirlos. Las células del componente intersticial se localizan entre los nódulos o cercanas a estos. En la literatura(86), este tipo de schwannoma plexiforme se describe de forma excepcional en individuos sanos o con schwannomatosis. No obstante, en este contexto no se identifica el

componente intersticial que sí hemos observado en los pacientes de nuestra serie. Además, cuando aparecen en personas sanas o con schwannomatosis son lesiones únicas, a diferencia de lo que ocurre en los pacientes con NF2 (en nuestra cohorte la media por paciente era cercana a 3) y se localizan en otros órganos distintos a la piel como, por ejemplo, el aparato digestivo(87,88). Por otro lado, en los pacientes con NF2, como también se observó en nuestra serie, los schwannomas plexiformes son de aparición precoz, congénita o en los primeros años de vida, a diferencia de lo que ocurre en otras situaciones donde el momento de aparición es más variable. Por tanto, la presencia de schwannomas plexiformes cutáneos, especialmente si son múltiples, en edades tempranas de la vida, es prácticamente patognomónica de NF2 y quizás debería postularse como un nuevo criterio de diagnóstico clínico.

Esta uniformidad clínica y microscópica justifica, a nuestro entender, la distinción de los dos tipos de schwannomas cutáneos, superficiales y profundos.

Otro punto de interés es el valor pronóstico de las lesiones cutáneas en la NF2. En este trabajo se observó que el 100% de casos con schwannomas superficiales y el 91.6% con schwannomas profundos estaban en los dos grupos con un fenotipo más grave. De forma paralela, el 82.6% de los pacientes con schwannomas superficiales y el 79.2% con schwannomas profundos estaban en los 3 grupos de mayor gravedad genética (según el FGSS). Así pues, la presencia de schwannomas cutáneos, en especial los schwannomas superficiales con patrón plexiforme, se correlacionó claramente con una mayor gravedad fenotípica y genética, en especial, la primera. Esta mejor correlación con el fenotipo probablemente se debe al hecho de que los sistemas de clasificación basados en la genética no son a día de hoy totalmente fiables, en especial, cuando estamos ante pacientes mosaicos o de riesgo intermedio(89).

Resulta lógico pensar pues, que un paciente grave y, por lo tanto, con más carga tumoral asociada, tendrá más lesiones cutáneas, pero el hecho de que estas aparezcan en

edades tempranas de la vida, cuando aún no se han expresado en la clínica otras manifestaciones neurológicas, ofrece una ventana de oportunidad para poder diagnosticar a los casos más graves de forma precoz. Sin embargo, no existe una respuesta clara del por qué los schwannomas plexiformes se desarrollan en los enfermos con NF2 más graves. Una posible explicación la encontraríamos si nos fijamos en la NF1. En esta enfermedad, algunos pacientes presentan también tumores neurales plexiformes cutáneos, en este caso neurofibromas, muchos de los cuales también son pigmentados en superficie y se asocian a hipertrichosis. Este tipo de tumores, que pueden ser de gran tamaño y asociarse a grandes deformidades, se observan en los pacientes más graves. Algunos autores(90) proponen que estos se desarrollan cuando las mutaciones somáticas responsables de su formación, "el second-hit", se producen en las fases tempranas del desarrollo embrionario. Aunque en la NF2 esto no ha llegado a demostrarse, quizás, las mutaciones que condicionan la aparición de fenotipos más graves también favorecen la aparición de mutaciones somáticas en las fases tempranas de la embriogénesis. Si la mutación somática aparece en una fase inicial probablemente involucrará a una célula precursora (aquí es importante recordar que tanto los melanocitos como las neuronas y las células gliales derivan de células pluripotenciales de la cresta neural) en lugar de una célula de Schwann, lo que también podría explicar la presencia en estos schwannomas plexiformes, al igual que ocurre en algunos neurofibromas plexiformes cutáneos, de pigmento en la superficie e hipertrichosis.

En el segundo estudio se demuestra la utilidad diagnóstica de las lesiones cutáneas. Un 50% de los enfermos con NF2 no tienen antecedentes familiares, es decir, sus mutaciones son *de novo*, y, de éstos, un 25-35%(39) expresan estas mutaciones en forma de mosaico, es decir, que la mutación no está presente en todas las células del organismo. En esta situación es difícil objetivar la mutación del gen NF2 en sangre ya que su presencia en las células sanguíneas es menor. Además, estos enfermos con mutación en mosaico suelen expresar una clínica atípica, muchas veces, con ausencia de SVs. En este contexto genético y clínico, la observación de lesiones cutáneas, en especial los schwannomas cutáneos

superficiales, puede ser muy útil para la obtención de tejido donde demostrar la mutación constitucional en el gen NF2. En nuestro trabajo se objetivó la mutación constitucional responsable de la enfermedad en el material genético extraído de los schwannomas cutáneos en el 100% de los pacientes estudiados (7 casos).

Por la tanto, cuando nos encontramos ante un enfermo en el que no hemos podido objetivar la mutación genética en la sangre o en el que sospechamos que la NF2 se expresa en forma de mosaicismo, buscar la mutación en las lesiones cutáneas es una buena opción. Es importante recordar que objetivar una mutación en el gen NF2 en el material genético obtenido de una lesión cutánea no da directamente un diagnóstico definitivo, sino que esta misma mutación debe ser objetivada en sangre y, en caso de que no sea posible identificarla en este tipo de muestra, en el material genético de una segunda lesión cutánea.

Las limitaciones de nuestro estudio son fundamentalmente dos. La más importante es el tamaño de la muestra que, para ciertos cálculos estadísticos, ha podido resultar pequeña. No obstante, y teniendo en cuenta que la NF2 es una enfermedad con una prevalencia muy baja, disponer de 49 pacientes han permitido obtener datos que creemos relevantes. Por otro lado, el sesgo que pueda ocasionar el hecho de que este trabajo se ha realizado en un centro de referencia donde se remiten pacientes desde todo el territorio español. Es posible, por lo tanto, que en esta muestra haya una proporción mayor de enfermos graves, ya que son éstos los que se remiten desde los hospitales más lejanos al nuestro para su valoración.

7. Conclusiones

- Las lesiones cutáneas en la NF2 son frecuentes y están claramente definidas.
- Los schwannomas superficiales aparecen en edades tempranas, tienen una clínica muy característica y traducen en la microscopia un schwannoma plexiforme.
- La presencia de schwannomas plexiformes cutáneos, en especial si son múltiples y se identifican en una edad temprana, obliga a considerar el posible diagnóstico de una NF2, incluso, en pacientes sin antecedentes familiares.
- La presencia de schwannomas cutáneos, en especial, los superficiales con un patrón plexiforme en la microscopia, se asocia a una mayor gravedad de la enfermedad.
- En los schwannomas cutáneos es posible identificar la mutación constitucional responsable de la NF2 y, por tanto, pueden ser útiles para el diagnóstico precoz de la enfermedad y el de los casos más complejos.

8. Líneas de investigación futuras

Actualmente, los dermatólogos junto con el resto de miembros que constituyen el comité de facomatosis del Hospital Germans Trias i Pujol, formamos parte del proyecto **“A patient centered research: awareness of patients needs, clinical phenotyping and molecular pathogenesis in Neurofibromatosis type 2.”** Este proyecto, liderado por Elisabeth Castellanos y financiado por la Marató de TV3, es un trabajo que engloba a todos los servicios que tratan a pacientes con NF2 y que tiene como objetivos: 1) Determinar la posible relación entre los mediadores de la inflamación y los metabolitos tóxicos liberados por los schwannomas vestibulares y la pérdida de audición en los pacientes con NF2 2) Buscar marcadores capaces de predecir la evolución de la audición en los pacientes con schwannomas vestibulares 3) Establecer nuevos parámetros clínicos para mejorar el pronóstico de los pacientes con NF2 4) Determinar el porcentaje de pacientes jóvenes con schwannomas vestibulares unilaterales que tienen NF2 5) Analizar la calidad de vida de los pacientes con NF2 con el fin de mejorar el manejo de los mismos.

Este proyecto está ya en desarrollo y, en la actualidad, se encuentra en la fase de recogida de los datos clínicos por parte de todos los servicios involucrados.

Por otro lado, los dermatólogos que formamos parte del comité de facomatosis, junto con el servicio de Anatomía Patológica, estamos confeccionando un artículo en donde detallaremos los hallazgos histopatológicos observados en los schwannomas cutáneos de los pacientes con NF2.

9. Bibliografía

1. Evans DGR. Neurofibromatosis type 2 (NF2): a clinical and molecular review. *Orphanet J Rare Dis.*2009;4:16.
2. Evans DG, Howard E, Giblin C, et al. Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service. *Am J Med Genet A.* 2010;152:327-32.
3. Evans DGR, Moran A, King A, et al. Incidence of vestibular schwannoma and neurofibromatosis 2 in the North West of England over a 10-year period: higher incidence than previously thought. *Otol Neurotol* 2005;26:93-7.
4. Seizinger BR, Martuza RL, Gusella JF. Loss of genes on chromosome 22 in tumorigenesis of human acoustic neuroma. *Nature.* 1986;322:644-7.
5. Rouleau GA, Merel P, Lutchman M, et al. Alteration in a new gene encoding a putative membrane-organizing protein causes neuro-fibromatosis type 2. *Nature.* 1993;363:515-21.
6. Trofatter JA, MacCollin MM, Rutter JL, et al. A novel moesin-, ezrin-, radixin-like gene is a candidate for the neurofibromatosis 2 tumor suppressor. *Cell.* 1993;72:791-800.
7. Ferner RE. Neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2: a twenty first century perspective. *Lancet Neurol.* 2007;6:340-51.
8. Ruggieri M, Iannetti P, Polizzi A, 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.
9. Ren Y, Chari DA, Vasilijic S, et al. New developments in neurofibromatosis type 2 and vestibular schwannoma. *Neuro-Oncol Adv.* 2020;3:1-13.
10. Gürsoy S, Erçal D. Genetic Evaluation of Common Neurocutaneous Syndromes. *Pediatr Neurol.* 2018;89:3-10.

11. Hanemann CO. Magic but treatable? Tumours due to loss of merlin. *Brain J Neurol.* 2008;131:606-15.
12. Fisher LM, Doherty JK, Lev MH, et al. Concordance of bilateral vestibular schwannoma growth and hearing changes in neurofibromatosis 2: neurofibromatosis 2 natural history consortium. *Otol Neurotol.* 2009;30:835-41.
13. Masuda A, Fisher LM, Oppenheimer ML, et al. Hearing changes after diagnosis in neurofibromatosis type 2. *Otol Neurotol.* 2004;25:150-4.
14. Patronas NJ, Courcoutsakis N, Bromley CM, et al. Intramedullary and spinal canal tumors in patients with neurofibromatosis 2: MR imaging findings and correlation with genotype. *Radiology.* 2001;218:434-42.
15. Dow G, Biggs N, Evans G, et al. Spinal tumors in neurofibromatosis type 2. Is emerging knowledge of genotype predictive of natural history? *J Neurosurg Spine.* 2005;2:574-9.
16. Fisher LM, Doherty JK, Lev MH, et al. Distribution of nonvestibular cranial nerve schwannomas in neurofibromatosis 2. *Otol Neurotol.* 2007;28:1083-90.
17. Asthagiri AR, Parry DM, Butman JA, et al. Neurofibromatosis type 2. *Lancet.* 2009;373:1974-86.
18. Baser ME, Friedman JM, Aeschliman D, et al. Predictors of the risk of mortality in neurofibromatosis 2. *Am J Hum Genet.* 2002;71:715-23.
19. Goutagny S, Kalamarides M. Meningiomas and neurofibromatosis. *J Neurooncol.* 2010;99:341-7.
20. Kresbach C, Dorostkar MM, Suwala AK, et al. Neurofibromatosis type 2 predisposes to ependymomas of various localization, histology, and molecular subtype. *Acta Neuropathol (Berl).* 2021;141:971-4.

21. Rennie ATM, Side L, Kerr RSC, et al. Intramedullary tumours in patients with neurofibromatosis type 2: MRI features associated with a favourable prognosis. *Clin Radiol.* 2008;63:193-200.
22. Rubio MP, Correa KM, Ramesh V, et al. Analysis of the neurofibromatosis 2 gene in human ependymomas and astrocytomas. *Cancer Res.* 1994;54:45-7.
23. Evans DGR, Baser ME, O'Reilly B, et al. Management of the patient and family with neurofibromatosis 2: a consensus conference statement. *Br J Neurosurg.* 2005;19:5-12.
24. Godel T, Bäumer P, Farschtschi S, et al. Peripheral nervous system alterations in infant and adult neurofibromatosis type 2. *Neurology.* 2019;93:590-8.
25. Sperfeld AD, Hein C, Schröder JM, et al. Occurrence and characterization of peripheral nerve involvement in neurofibromatosis type 2. *Brain J Neurol.* 2002;125:996-1004.
26. Gaudioso C, Listernick R, Fisher MJ, et al. Neurofibromatosis 2 in children presenting during the first decade of life. *Neurology.* 2019;93:964-7.
27. Ragge NK, Baser ME, Klein J, et al. Ocular abnormalities in neurofibromatosis 2. *Am J Ophthalmol.* 1995;120:634-41.
28. McLaughlin ME, Pepin SM, Maccollin M, et al. Ocular pathologic findings of neurofibromatosis type 2. *Arch Ophthalmol.* 2007;125:389-94.
29. Feany MB, Anthony DC, Fletcher CD. Nerve sheath tumours with hybrid features of neurofibroma and schwannoma: a conceptual challenge. *Histopathology.* 1998;32:405-10.
30. Skovronsky DM, Oberholtzer JC. Pathologic classification of peripheral nerve tumors. *Neurosurg Clin N Am.* 2004;15:157-66.
31. Val-Bernal JF, Figols J, Vázquez-Barquero A. Cutaneous plexiform schwannoma associated with neurofibromatosis type 2. *Cancer.* 1995;76:1181-6.

32. Harder A, Wesemann M, Hagel C, et al. Hybrid neurofibroma/schwannoma is overrepresented among schwannomatosis and neurofibromatosis patients. *Am J Surg Pathol.* 2012;36:702-9.
33. Hussain NS, Specht CS, Frauenhoffer E, et al. Hybrid Neurofibroma-Schwannoma. *Cureus.* 2016;8:548.
34. Shinde SV, Tyagi DK, Sawant HV, et al. Plexiform schwannoma in schwannomatosis. *J Postgrad Med.* 2009;55:206-7.
35. MacCollin M, Woodfin W, Kronn D, et al. Schwannomatosis: a clinical and pathologic study. *Neurology.* 1996;46:1072-9.
36. Mautner VF, Lindenau M, Baser ME, et al. Skin abnormalities in neurofibromatosis 2. *Arch Dermatol.* 1997;133:1539-43.
37. Evans DG, Huson SM, Donnai D, et al. A clinical study of type 2 neurofibromatosis. *Q J Med.* 1992;84:603-18.
38. Evans DG, King AT, Bowers NL, et al. Identifying the deficiencies of current diagnostic criteria for neurofibromatosis 2 using databases of 2777 individuals with molecular testing. *Genet Med.* 2019;21:1525-33.
39. Evans DGR, Ramsden RT, Shenton A, 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.
40. Castellanos E, Bielsa I, Carrato 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.

41. Evans DG, Raymond FL, Barwell JG, et al. Genetic testing and screening of individuals at risk of NF2. *Clin Genet.* 2012;82:416-24.
42. Evans DGR, Ramsden RT, Gokhale C, et al. Should NF2 mutation screening be undertaken in patients with an apparently isolated vestibular schwannoma? *Clin Genet.* 2007;71:354-8.
43. Spinner NB, Conlin LK. Mosaicism and clinical genetics. *Am J Med Genet.*2014;166:397-405.
44. Brenner's Encyclopedia of Genetics, 2nd ed, Maloy S, Hughes K (Eds), Elsevier, 2013.
45. Ruggieri M, Praticò AD, Serra A, et al. Early history of neurofibromatosis type 2 and related forms: earliest descriptions of acoustic neuromas, medical curiosities, misconceptions, landmarks and the pioneers behind the eponyms. *Childs Nerv Syst.*2017;33:549-60.
46. MacCollin M, Mautner VF. The diagnosis and management of neurofibromatosis 2 in childhood. *Semin Pediatr Neurol.*1998;5:243-52.
47. Anand G, Vasallo G, Spanou M, et al. Diagnosis of sporadic neurofibromatosis type 2 in the paediatric population. *Arch Dis Child.* 2018;103:463-9.
48. Halliday D, Emmanouil B, Pretorius P, et al. Genetic Severity Score predicts clinical phenotype in NF2. *J Med Genet.* 2017;54:657-64.
49. Moualed D, Wong J, Thomas O, et al. Prevalence and natural history of schwannomas in neurofibromatosis type 2 (NF2): the influence of pathogenic variants. *Eur J Hum Genet EJHG.* 2022;30:458-64.
50. Painter SL, Sipkova Z, Emmanouil B, et al. Neurofibromatosis Type 2-Related Eye Disease Correlated With Genetic Severity Type. *J Neuro-Ophthalmol.* 2019;39:44-9.

51. Halliday D, Emmanouil B, Vassallo G, et al. Trends in phenotype in the English paediatric neurofibromatosis type 2 cohort stratified by genetic severity. *Clin Genet.* 2019;96:151-62.
52. Catasús N, Garcia B, Galván-Femenía I, et al. Revisiting the UK Genetic Severity Score for NF2: a proposal for the addition of a functional genetic component. *J Med Genet.* 2022;59:678-686.
53. Evans DGR, Salvador H, Chang VY, et al. Cancer and Central Nervous System Tumor Surveillance in Pediatric Neurofibromatosis 2 and Related Disorders. *Clin Cancer Res.* 2017;23:e54-61.
54. Lloyd SKW, Evans DGR. Neurofibromatosis type 2 (NF2): diagnosis and management. *Handb Clin Neurol.* 2013;115:957-67.
55. Evans DGR, Stivaros SM. Multifocality in neurofibromatosis type 2. *Neuro-Oncol.* 2015;17:481-2.
56. Dewan R, Pemov A, Kim HJ, et al. Evidence of polyclonality in neurofibromatosis type 2-associated multilobulated vestibular schwannomas. *Neuro-Oncol.* 2015;17:566-73.
57. Kida Y, Kobayashi T, Tanaka T, et al. Radiosurgery for bilateral neurinomas associated with neurofibromatosis type 2. *Surg Neurol.* 2000;53:383-9.
58. Mathieu D, Kondziolka D, Flickinger JC, et al. Stereotactic radiosurgery for vestibular schwannomas in patients with neurofibromatosis type 2: an analysis of tumor control, complications, and hearing preservation rates. *Neurosurgery.* 2007;60:460-8.
59. Mautner VF, Nguyen R, Kutta H, et al. Bevacizumab induces regression of vestibular schwannomas in patients with neurofibromatosis type 2. *Neuro-Oncol.* 2010;12:14-8.
60. Plotkin SR, Stemmer-Rachamimov AO, et al. Hearing improvement after bevacizumab in patients with neurofibromatosis type 2. *N Engl J Med.* 2009;361:358-67.

61. Lu VM, Ravindran K, Graffeo CS, et al. Efficacy and safety of bevacizumab for vestibular schwannoma in neurofibromatosis type 2: a systematic review and meta-analysis of treatment outcomes. *J Neurooncol.* 2019;144:239-48.
62. Goutagny S, Raymond E, Esposito-Farese M, et al. Phase II study of mTORC1 inhibition by everolimus in neurofibromatosis type 2 patients with growing vestibular schwannomas. *J Neurooncol.* 2015;122:313-20.
63. Karajannis MA, Legault G, Hagiwara M, et al. Phase II trial of lapatinib in adult and pediatric patients with neurofibromatosis type 2 and progressive vestibular schwannomas. *Neuro-Oncol.* 2012;14:1163-70.
64. Plotkin SR, Halpin C, McKenna MJ, et al. Erlotinib for progressive vestibular schwannoma in neurofibromatosis 2 patients. *Otol Neurotol.* 2010;31:1135-43.
65. Merker VL, Bergner AL, Vranceanu AM, et al. Health-related Quality of Life of Individuals With Neurofibromatosis Type 2: Results From the NF2 Natural History Study. *Otol Neurotol.* 2016;37:574-9.
66. Neff BA, Wiet RM, Lasak JM, et al. Cochlear implantation in the neurofibromatosis type 2 patient: long-term follow-up. *The Laryngoscope.* 2007;117:1069-72.
67. Wentworth S, Pinn M, Bourland JD, et al. Clinical experience with radiation therapy in the management of neurofibromatosis-associated central nervous system tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73:208-13.
68. Kalamarides M, Essayed W, Lejeune JP, et al. Spinal ependymomas in NF2: a surgical disease? *J Neurooncol.* 2018;136:605-11.
69. Hexter A, Jones A, Joe H, et al. Clinical and molecular predictors of mortality in neurofibromatosis 2: a UK national analysis of 1192 patients. *J Med Genet.* 2015;52:699-705.

70. Tibussek D, Hübsch S, Berger K, et al. Infantile onset neurofibromatosis type 2 presenting with peripheral facial palsy, skin patches, retinal hamartoma and foot drop. *Klin Padiatr.* 2009;221:247-50.
71. Gugel I, Grimm F, Zipfel J, et al. Age at Onset and Presenting Symptoms of Neurofibromatosis Type 2 as Prognostic Factors for Clinical Course of Vestibular Schwannomas. *Cancers (Basel).* 2020;12:2355.
72. Reith JD, Goldblum JR. Multiple cutaneous plexiform schwannomas. Report of a case and review of the literature with particular reference to the association with types 1 and 2 neurofibromatosis and schwannomatosis. *Arch Pathol Lab Med.* 1996;120:399-401.
73. Ishida T, Kuroda M, Motoi T, et al. Phenotypic diversity of neurofibromatosis 2: association with plexiform schwannoma. *Histopathology.* 1998;32:264-70.
74. Lim HS, Jung J, Chung KY. Neurofibromatosis type 2 with multiple plexiform schwannomas. *Int J Dermatol.* 2004;43:336-40.
75. Miyakawa T, Kamada N, Kobayashi T, et al. Neurofibromatosis type 2 in an infant with multiple plexiform schwannomas as first symptom. *J Dermatol.* 2007;34:60-4.
76. Ko JY, Kim JE, Kim YH, et al. Cutaneous plexiform schwannomas in a patient with neurofibromatosis type 2. *Ann Dermatol.* 2009;21:402-5.
77. Cruz MJ, Baudrier T, Gil-Da-Costa MJ, et al. Multiple cutaneous plexiform schwannomas revealing neurofibromatosis type 2 in a child - report of a novel mutation in this rare association. *Eur J Dermatol.* 2011;21:1010-1.
78. Nguyen TV, Matthews MR, Barrera FF, et al. Multiple cutaneous plexiform schwannomas as initial presentation of neurofibromatosis 2 in a 9-year-old. *Pediatr Dermatol.* 2012;29:536-8.

79. Xue L, He W, Zhang Y, et al. Origins of biallelic inactivation of NF2 in neurofibromatosis type 2. *Neuro-Oncol.* 2022;24:903-13.
80. Kanter WR, Eldridge R, Fabricant R, et al. Central neurofibromatosis with bilateral acoustic neuroma: genetic, clinical and biochemical distinctions from peripheral neurofibromatosis. *Neurology.* 1980;30:851-9.
81. Parry DM, Eldridge R, Kaiser-Kupfer MI, et al. Neurofibromatosis 2 (NF2): clinical characteristics of 63 affected individuals and clinical evidence for heterogeneity. *Am J Med Genet.* 1994;52:450-61.
82. Nunley KS, Gao F, Albers AC, et al. Predictive value of café au lait macules at initial consultation in the diagnosis of neurofibromatosis type 1. *Arch Dermatol.* 2009;145:883-7.
83. Collins MT, Singer FR, Eugster E. McCune-Albright syndrome and the extraskeletal manifestations of fibrous dysplasia. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7 Suppl 1:S4.
84. Denayer E, Chmara M, Brems H, et al. Legius syndrome in fourteen families. *Hum Mutat.* 2011;32:E1985-1998.
85. Giampietro PF, Adler-Brecher B, Verlander PC, et al. The need for more accurate and timely diagnosis in Fanconi anemia: a report from the International Fanconi Anemia Registry. *Pediatrics.* 1993;91:1116-20.
86. Hadfield KD, Newman WG, Bowers NL, et al. Molecular characterisation of SMARCB1 and NF2 in familial and sporadic schwannomatosis. *J Med Genet.* 2008;45:332-9.
87. Berg JC, Scheithauer BW, Spinner RJ, et al. Plexiform schwannoma: a clinicopathologic overview with emphasis on the head and neck region. *Hum Pathol.* 2008;39:633-40.
88. Chi AC, Neville BW, Cheng L. Plexiform Schwannoma of the Oral Cavity: Report of Eight Cases and a Review of the Literature. *Head Neck Pathol.* 2021;15:288-97.

89. Kudose S, Kyriakos M, Awad MM. Gastric plexiform schwannoma in association with neurofibromatosis type 2. *Clin J Gastroenterol*. 2016;9:352-7.
90. Lévy P, Bièche I, Leroy K, et al. Molecular profiles of neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas: identification of a gene expression signature of poor prognosis. *Clin Cancer Res*. 2004;10:3763-71.

10. Anexos (Material suplementario)

10.1 Anexo 1. Material suplementario artículo J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022; 36:1632-1640. Sistema de clasificación fenotípica utilizado.

Phenotype severity classification											
Item	Age at diagnosis		Vestibular Schwannoma		Peripheral Schwannoma	Extravestibular schwannomas					
Description	>35years old	≤35years old but >25 years old	≤25years old	Unilatera l	Bilateral	No	Yes	Intracranial or spinal isolated lesion	Multiple intracranial OR spinal lesions being all of them the same kind of tumor (schwannomas OR meningiomas)	Multiple intracranial AND spinal lesions OR multiple intracranial or spinal lesions from different kind (i.e.) schwannomas and meningioma)	
	1	2	3	1	2	0	1	1	2	3	
	Points										

Classification in groups according to final punctuation (being group 1 more severe and group 4 less severe)	
Points	Group
9	1
7-8	2
5-6	3
3-4	4

10.2 Anexo 2. Explicación detallada de los hallazgos histológicos de los schwannomas cutáneos superficiales recogidos en nuestra cohorte.

10.2.1 Características histológicas de los schwannomas cutáneos superficiales.

Nº de lesión	Tipo de lesión	Localización	Configuración	Estroma	Anejos	Inmunohistoquímica
1	Placa	Dermis reticular	Nódulos grandes y bien definidos	Edematoso	No	S-100: +/- Ema: + (cápsula) Neurofilamentos: ++
2	Placa	Dermis reticular	Nódulos medianos focalmente mal definidos	Edematoso	No	S-100: + Ema: + (cápsula) Neurofilamentos: ++
3	Placa	Dermis reticular + Hipodermis	Nódulos medianos con bastantes áreas mal definidas	Edematoso	Perivascular y periecrino	S-100: + Ema: + (cápsula) Neurofilamentos: +
4	Placa	Dermis reticular + Hipodermis	Nódulos medianos con bastantes áreas mal definidas	Edematoso	Periecrino	
5	Placa	Dermis reticular	Nódulos de pequeño tamaño focalmente mal definido	Normal	Periecrino	
6	Placa	Dermis reticular	Nódulos medianos con áreas mal definidas	Mixoide	Periecrino	S-100: + Ema: + (cápsula) Neurofilamentos: +
7	Placa	Dermis reticular	Nódulos medianos con áreas mal definidas	Normal	Periecrino y perifolicular	S-100: + Ema: + (cápsula) Neurofilamentos: +

8	Placa	Dermis reticular + Hipodermis	Nódulos medianos con áreas mal definidas	Mixoide	Perifolicular	S-100: + Ema: + (cápsula) Neurofilamentos: +
9	Placa	Dermis reticular	Nódulos medianos con áreas mal definidas	Mixoide	Perivascular	
10	Placa	Dermis reticular	Nódulos grandes en profundidad y de menor tamaño cerca de dermis reticular	Mixoide	Periecrino	
11	Placa	Dermis reticular	Nódulos de pequeño tamaño con muchas áreas mal definidas	Mixoide	Perivascular y periecrino	
12	Placa	Dermis reticular	Nódulos de mediano y pequeño tamaño sin áreas mal definidas	Mixoide	Perivascular y periecrino	S-100: + Ema: + (cápsula) Neurofilamentos: +/-
13	Placa	Dermis reticular	Nódulos de mediano y pequeño tamaño con áreas mal definidas	Normal	Perifolicular	
14	Placa	Dermis reticular	Nódulos medianos con bastantes zonas mal definidas	Edematoso	Perivascular y periecrino	S-100: + Ema: + (cápsula) Neurofilamentos: ++
15	Placa	Dermis reticular	Nódulos medianos y numerosos nidos pequeños desperdigados	Edematoso	No	

16	Placa	Dermis reticular	Nódulos medianos y pequeños	Normal	Perifolicular	
17	Placa	Dermis reticular	Nódulos grandes y pequeños con áreas mal definidas	Normal	Perifolicular	
18	Tumor superficial	Dermis reticular	Nódulos grandes y pequeños con áreas mal definidas	Normal	Perifolicular	
19	Tumor superficial	Dermis reticular	Nidos grandes con muchas áreas mal definidas	Mixoide	Perifolicular	S-100: + Ema: + (cápsula) Neurofilamentos: ++

10.2.2 Descripción de los hallazgos histológicos observados en los schwannomas cutáneos superficiales.

Las schwannomas cutáneos superficiales se localizan en la dermis, aunque en algunas ocasiones pueden afectar al tejido celular subcutáneo (figura 1). Muestran dos componentes diferentes, presentes en todas las lesiones en distintas proporciones: un componente nodular y un componente intersticial (figura 2).

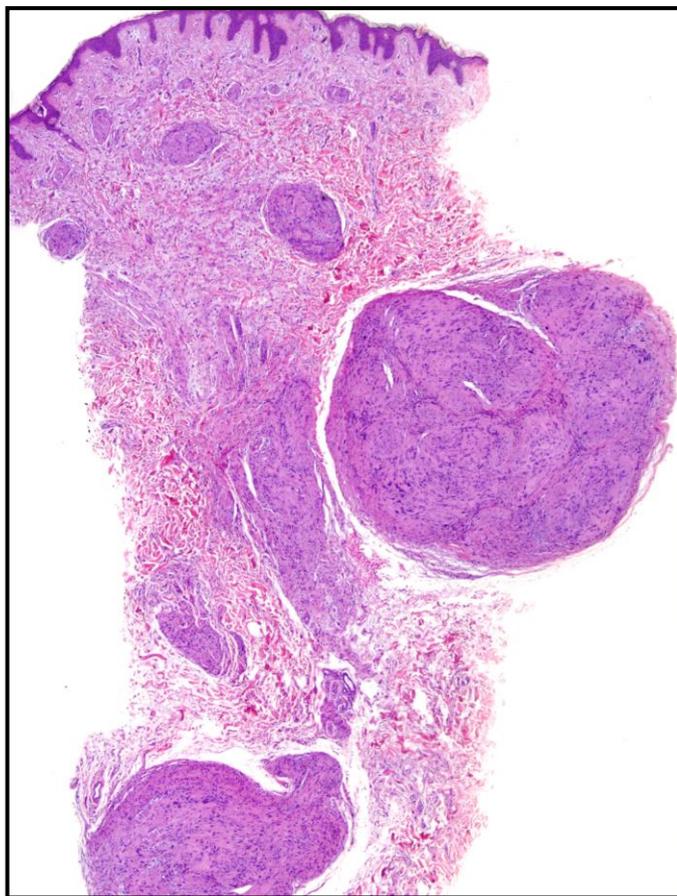


Figura 1. Biopsia en sacabocado de un schwannoma superficial cutáneo en donde se observan diferentes nódulos compuestos por células de Schwann dispersos en la dermis superficial y profunda. Hematoxilina-eosina.x20.

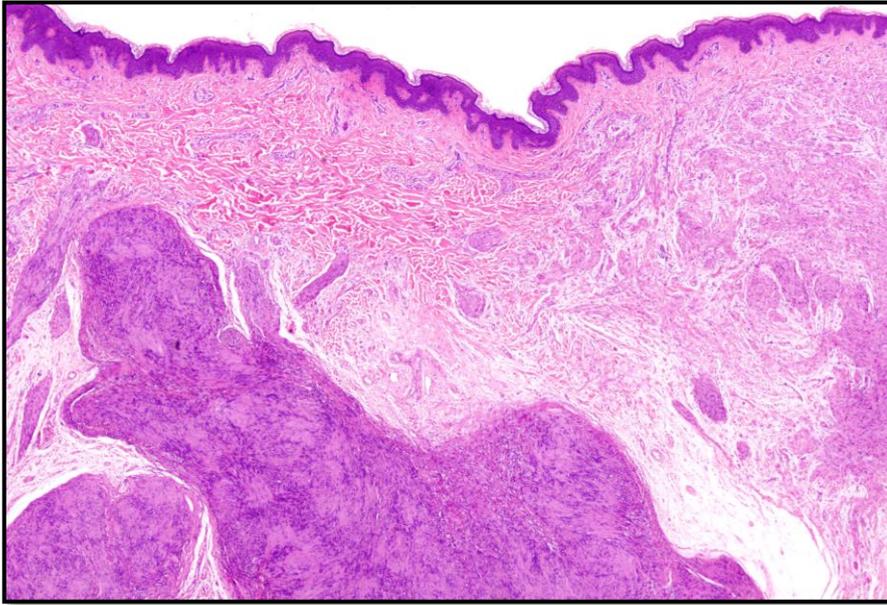


Figura 2. Detalle de unchwannoma superficial cutáneo en donde se observan los nódulos compuestos por células de Schwann dispersos por la dermis. Hematoxilina-eosina.x40.

El componente nodular está formado por múltiples nódulos de diferentes tamaños y formas dispersos por la dermis, adquiriendo un aspecto plexiforme. Cada uno de los nódulos está envuelto por una cápsula fina y está formado por haces moderadamente celulares entremezclados entre sí (figura 3). Las células que los componen son fusiformes y tienen un citoplasma eosinófilo y fibrilar, y un núcleo ondulado algo pleomórfico. Estos núcleos de manera focal se disponen en empalizada y, a veces, forman cuerpos de Verocay (figura 4). No se identifican mitosis ni cambios degenerativos (necrosis, hemorragia, esclerosis en la pared vascular, quistificación o calcificaciones).

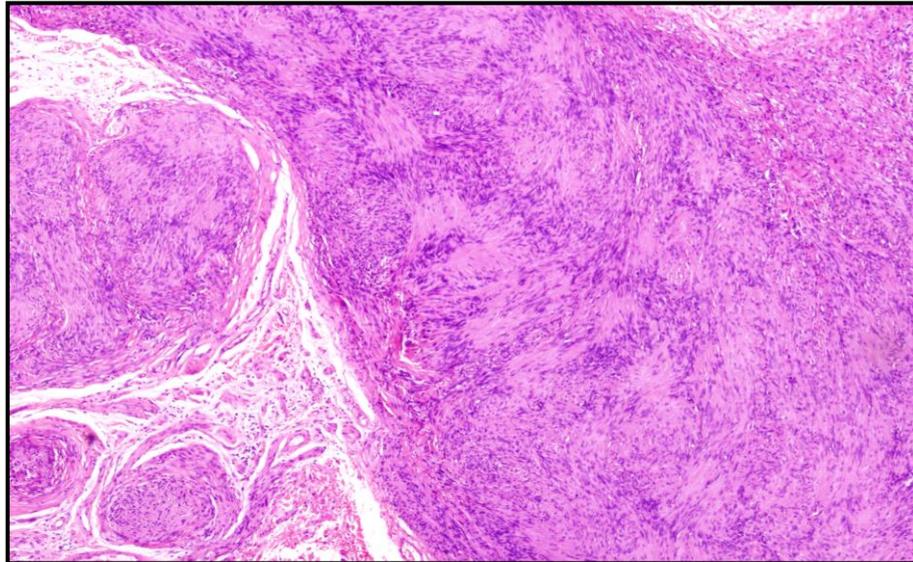


Figura 3: Nódulos formados por células de Schwann rodeados por una fina cápsula. Hematoxilina-eosina.x100.

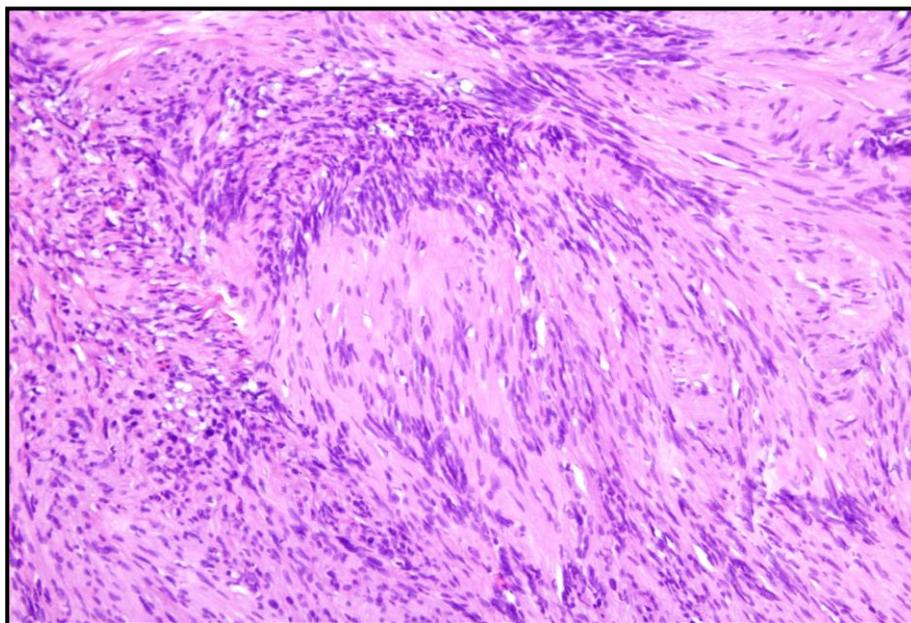


Figura 4: Detalle de uno de los nódulos en donde se observan células de Schwann con núcleos dispuestos en empalizada formando los cuerpos de Verocay.Hematoxilina-eosina.x200.

El segundo componente está formado por células de las mismas características citológicas que las de los nódulos, pero con menor densidad celular. Suelen estar en un estroma

edematoso o mixoide y tienen un patrón de crecimiento infiltrativo (figura 5). Este componente está disperso en la dermis superficial, entre los nódulos y adyacente a estos (figuras 6 y 7). A menudo envuelven los anejos cutáneos o los vasos, pero sin destruirlos (figura 8).

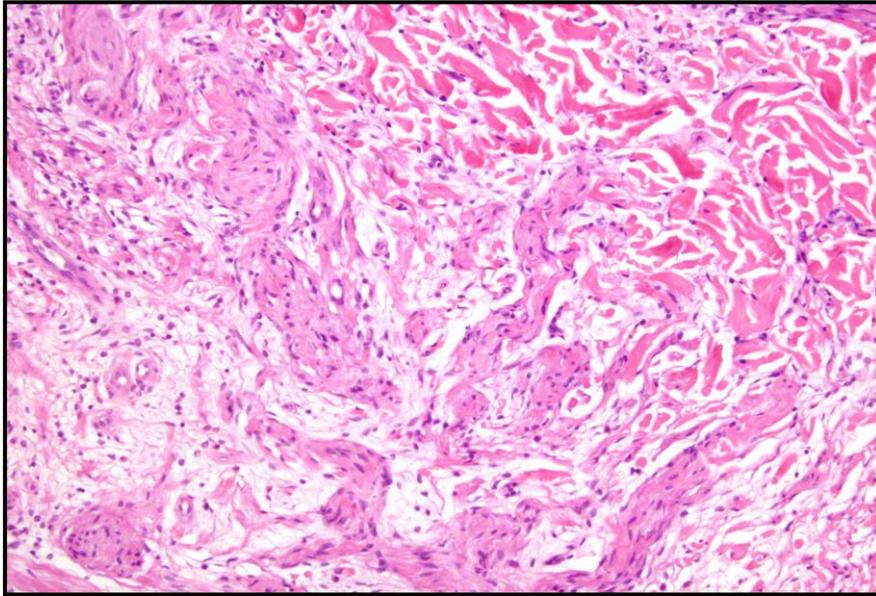


Figura 5: Detalle del componente intersticial en donde se observan células de Schwann pero con menor densidad que en los nódulos. Hematoxilina-eosina.x200.

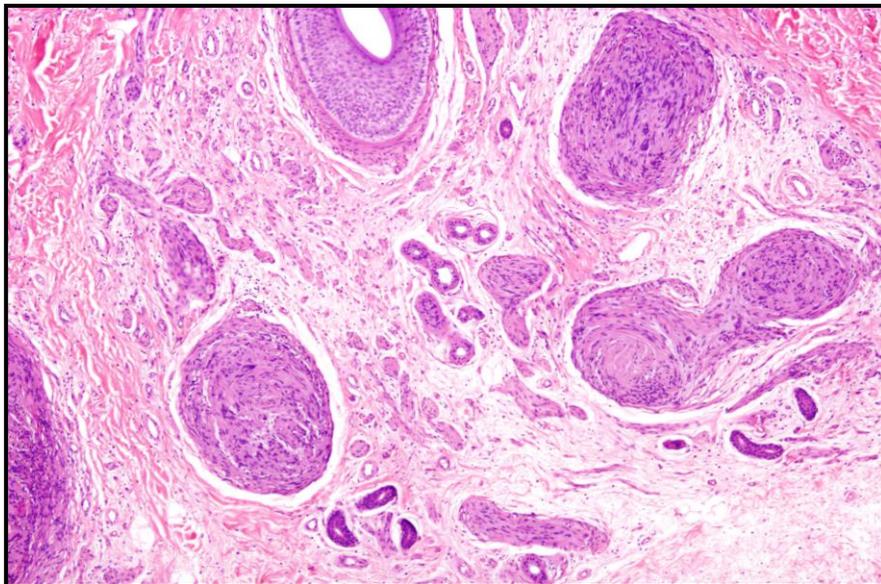


Figura 6: Células de Schwann del componente intersticial dispersas entre los nódulos. Hematoxilina-eosina.x40.

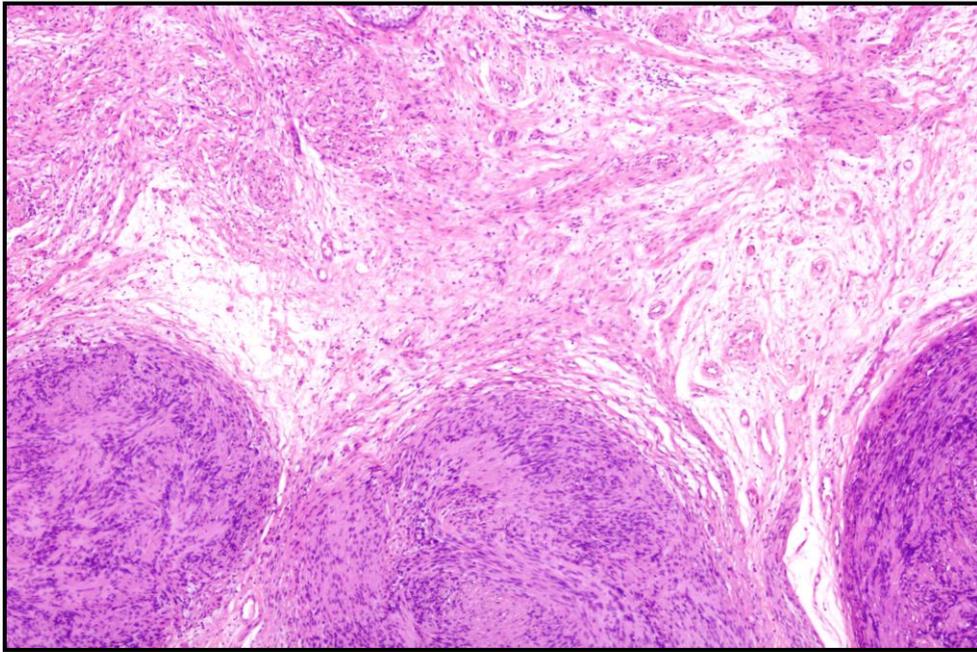


Figura 7: Células de Schwann del componente intersticial dispersas en un estroma edematoso. Hematoxilina-eosina.x100.

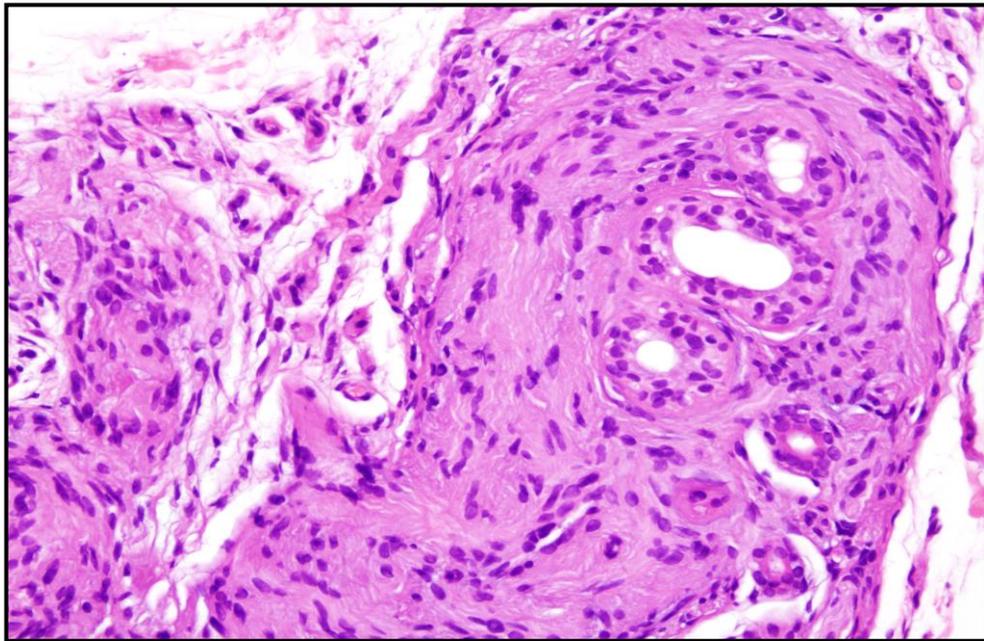


Figura 8: Células de Schwann del componente intersticial envolviendo los anejos cutáneos. Hematoxilina-eosina.x200.

El estudio inmunohistoquímico con S100, neurofilamentos y EMA confirma que se tratan de schwannomas. En la tinción con S100 se demuestra la expresión de esta proteína de manera difusa e intensa, nuclear y citoplásmica, en las células tumorales de ambos componentes (figura 9). En cambio, la tinción EMA es positiva únicamente en la periferia de

los nódulos y del componente intersticial (figura 10). Con la tinción de neurofilamentos se identifican ocasionales exones, más evidentes en los nódulos.

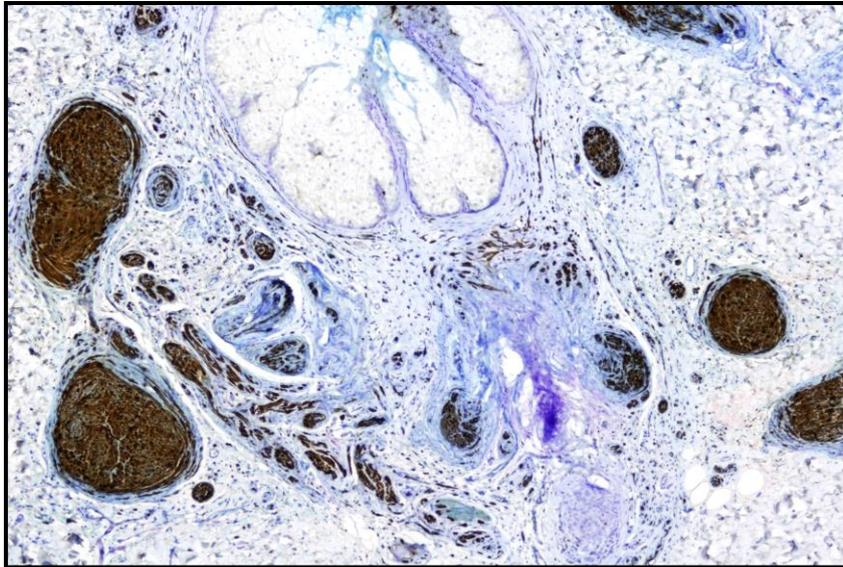


Figura 9: Tinción S-100 con expresión difusa e intensa de esta proteína tanto en el componente nodular como en el intersticial. S-100.x40.

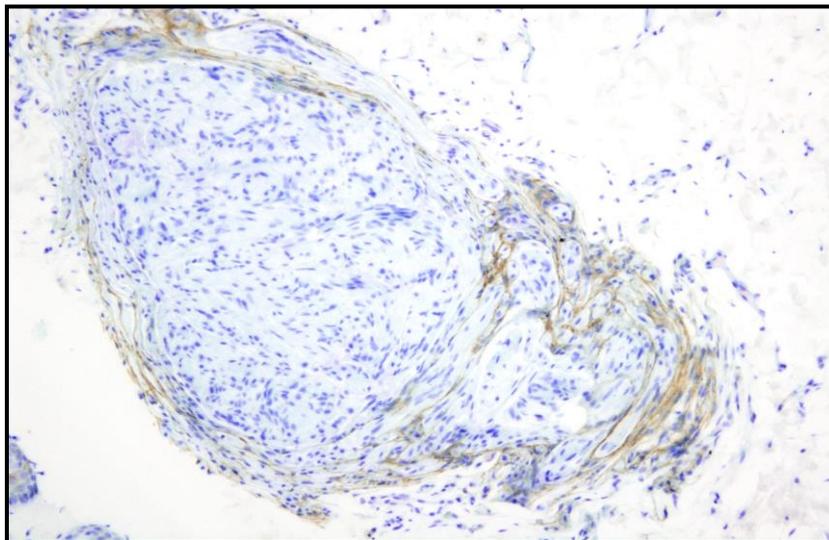


Figura 10: Tinción EMA con positividad en la periferia del componente nodular. EMA.x100.

En conclusión, el aspecto morfológico y el perfil inmunohistoquímico de los schwannomas superficiales es el de un schwannoma plexiforme con un componente intersticial asociado.