

La Children's Tumor Foundation (CTF), junto con un grupo internacional de expertos en NF, revisó y actualizó los criterios diagnósticos para la neurofibromatosis tipo 2 (NF2) y la schwannomatosis (SWN) con el fin de incluir las novedades más recientes en materia de investigación y descubrimientos clínicos. Esto se hizo con el objetivo de mejorar la precisión de los diagnósticos y así ofrecer la atención médica apropiada. Los nuevos criterios son útiles no solo para los especialistas en NF, sino también para los médicos generalistas.

### ¿POR QUÉ REVISAR LOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS?

Los criterios para la NF2 fueron creados por los National Institutes of Health, los Institutos Nacionales de la Salud de los Estados Unidos, en 1988. En 1992 se llevó a cabo en el Reino Unido una revisión de los criterios para la NF2. Los criterios para la SWN fueron publicados por primera vez en 2005. Los motivos que justifican una actualización en 2022 incluyen:

- Las dificultades para diferenciar los distintos tipos de neurofibromatosis y schwannomatosis;
- El descubrimiento de los genes involucrados en la NF2 y la SWN;
- El acceso cada vez más generalizado a las pruebas genéticas;
- El descubrimiento, en estudios recientes, de una coincidencia significativa entre las manifestaciones de la NF2 y las de la SWN;
- Los nuevos conocimientos sobre tipos de tumores asociados y no asociados con la NF2 y la SWN.

### ACTUALIZACIÓN DE TÉRMINOS: NF2 Y SCHWANNOMATOSIS

Los criterios diagnósticos anteriores para la NF2 y la schwannomatosis clasificaban a los pacientes utilizando como base principal las manifestaciones clínicas. Sin embargo, ahora es evidente que las manifestaciones de estas enfermedades abarcan el mismo continuo. Por este motivo, "schwannomatosis" ya no indica una enfermedad específica. De ahora en adelante se utilizará como un término más genérico para describir varias condiciones que incluyen siempre la presencia de muchos schwannomas. Al dejar de utilizar el término "NF2" también se reducirá al mínimo el número de casos de diagnóstico incorrecto de neurofibromatosis tipo 1.

Los criterios diagnósticos actualizados para la schwannomatosis clasifican cada condición según el gen específico que contiene una variante patogénica (previamente llamada mutación genética). Por lo tanto, el término estándar aparecerá de esta manera: schwannomatosis relacionada con **NOMBRE DEL GEN INVOLUCRADO**. Este formato nos permitirá añadir más tipos de schwannomatosis a medida que se identifiquen nuevos genes involucrados.

- **Schwannomatosis relacionada con NF2** (previamente llamada NF2);
- **Schwannomatosis relacionada con SMARCB1**
- **Schwannomatosis relacionada con LZTR1**
- **Schwannomatosis relacionada con 22q**
- **Schwannomatosis NOS** (por sus siglas en inglés, *Not Otherwise Specified*, no especificada de otra manera), para los pacientes que no se han sometido a una prueba genética;
- **Schwannomatosis NEC** (por sus siglas en inglés, *Not Elsewhere Classified*, no incluida en otra clasificación), para los pacientes en que las pruebas genéticas de sangre o saliva y los tumores no han permitido detectar una variante patogénica.

# PRUEBAS GENÉTICAS PARA LA SCHWANNOMATOSIS

Existen pruebas moleculares para los genes ya identificados como involucrados en los distintos tipos de schwannomatosis. Estas pruebas deberían hacerse siempre que resulte posible cuando se sospecha que un paciente tiene SWN. Las pruebas son necesarias para diagnosticar cualquier tipo específico de schwannomatosis, con excepción de la schwannomatosis relacionada con *NF2*, para la que no se requiere una prueba genética si se cumplen los criterios clínicos. Para las pruebas genéticas se puede utilizar una muestra de sangre o de saliva, pero a menudo es necesario utilizar una muestra de un tumor, si es posible. La penetrancia de la schwannomatosis relacionada con *LZTR1* y de la schwannomatosis relacionada con *SMARCB1* es reducida, y las variantes patogénicas en estos genes a veces están relacionadas con otros fenotipos. Por este motivo, en algunos casos quizás convenga consultar con un proveedor de servicios médicos que tenga experiencia en el campo de la genética.

El sitio web [ctf.org/criteria](http://ctf.org/criteria) ofrece más información acerca de los criterios revisados.

## ACTUALIZACIÓN 2022

### CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA LA SCHWANNOMATOSIS RELACIONADA CON *NF2*

Anteriormente, este tipo de schwannomatosis se llamaba neurofibromatosis tipo 2 (*NF2*)

Se puede diagnosticar schwannomatosis relacionada con *NF2* cuando un paciente tiene **una de las siguientes manifestaciones:**

- Schwannomas vestibulares (VS por sus siglas en inglés, *vestibular schwannomas*) bilaterales;
- Presencia de una variante patogénica\* relacionada con *NF2* idéntica en al menos dos tumores relacionados con *NF2* anatómicamente distintos (schwannomas, meningiomas o ependimomas);
- Presencia de **dos criterios Principales** o de **un criterio Principal y dos Secundarios**, según la lista que sigue;

#### CRITERIOS PRINCIPALES

- Un schwannoma vestibular unilateral;
- Un familiar de primer grado, que no sea un hermano o hermana, que tenga schwannomatosis relacionada con *NF2*;
- Dos o más meningiomas (Nota: la presencia de un solo meningioma se considera un criterio secundario);
- Una variante patogénica *NF2*\* en un tejido corporal no afectado, como por ejemplo la sangre.

*\*Cuando la variante está presente a un nivel considerablemente menor que el 50 %, el diagnóstico es schwannomatosis mosaica relacionada con *NF2*.*

#### CRITERIOS SECUNDARIOS

*Se puede contar más de uno de un mismo tipo (por ejemplo, dos schwannomas equivalen a dos criterios secundarios)*

- Ependimoma; schwannoma. (Nota: si el criterio principal es la presencia de schwannomas vestibulares (VS) unilaterales, al menos uno de los schwannomas debe estar en la dermis).

*Pueden contarse solo una vez*

- Catarata cortical o subcapsular juvenil; hamartoma retiniano; membrana epirretiniana en una persona de menos de 40 años; meningioma (Nota: la presencia de múltiples meningiomas se considera un criterio principal; la presencia de un meningioma no se puede utilizar como criterio principal y también como criterio secundario).

#### ACTUALIZACIONES CLAVE DE LOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA LO QUE SE DEFINÍA ANTERIORMENTE COMO *NF2*:

- Se añade la variante patogénica *NF2*;
- Se clarifica que la noción de familiar de primer grado *no incluye a hermanos y hermanas*;
- Se clarifica que, para ser considerada un criterio secundario, la catarata debe ser una catarata juvenil;
- Se añade el hamartoma retiniano como criterio;
- Se suprimen el glioma y el neurofibroma y se añade el ependimoma.

# ACTUALIZACIÓN 2022

## OTRAS ACTUALIZACIONES DE LOS CRITERIOS GENÉTICOS

- Una prueba genética de sangre o saliva puede identificar variantes patogénicas en el gen *NF2* en 66 % - 90 % de las personas.
- NO se necesita una prueba genética para el diagnóstico de schwannomatosis relacionada con *NF2* si se cumplen los criterios clínicos.
- Si hay antecedentes familiares, una prueba genética es suficiente para diagnosticar schwannomatosis relacionada con *NF2* (no es necesario que haya manifestaciones clínicas).

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA LA SCHWANNOMATOSIS MOSAICA:

En lo que respecta a la schwannomatosis relacionada con *LZTR1*, relacionada con *SMARCB1* o relacionada con *NF2*, el mosaïcismo se confirma si se presenta **uno** de los criterios siguientes:

- Se detecta una fracción de alelo variante (VAF por sus siglas en inglés, *variant allele fraction*) patogénica claramente menor que el 50 % en la sangre o en la saliva;
- No se detecta una variante patogénica en la sangre o en la saliva, pero existe una variante patogénica compartida en dos o más tumores no relacionados anatómicamente.

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA LA SCHWANNOMATOSIS RELACIONADA CON *SMARCB1*

Anteriormente clasificada como "schwannomatosis con una mutación *SMARCB1*".

Se puede diagnosticar **schwannomatosis relacionada con *SMARCB1*** cuando un paciente cumple **uno** de los criterios siguientes:

- Confirmación patológica de al menos un schwannoma o tumor híbrido de la vaina de un nervio Y presencia de una variante patogénica relacionada con *SMARCB1* en un tejido no afectado, como por ejemplo la sangre o la saliva;
- Presencia de una variante patogénica común relacionada con *SMARCB1* en dos schwannomas o tumores híbridos de la vaina de un nervio en lugares anatómicamente distintos.

Nota: el diagnóstico requiere una muestra quirúrgica para confirmar la histología del tumor.

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA LA SCHWANNOMATOSIS RELACIONADA CON *LZTR1*

Anteriormente clasificada como "schwannomatosis con una mutación *LZTR1*".

Se puede diagnosticar **schwannomatosis relacionada con *LZTR1*** cuando un paciente cumple **uno** de los criterios siguientes:

- Confirmación patológica de al menos un schwannoma o tumor híbrido de la vaina de un nervio Y presencia de una variante patogénica relacionada con *LZTR1* en un tejido no afectado, como por ejemplo la sangre o la saliva;
- Presencia de una variante patogénica común relacionada con *LZTR1* en dos schwannomas o tumores híbridos de la vaina de un nervio anatómicamente distintos.

Nota: el diagnóstico requiere una muestra quirúrgica para confirmar la histología del tumor.

# ACTUALIZACIÓN 2022

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA LA SCHWANNOMATOSIS RELACIONADA CON 22q

Anteriormente clasificada como "schwannomatosis sin la identificación de una mutación en la sangre".

Se puede diagnosticar **schwannomatosis relacionada con 22q** cuando una persona no cumple los criterios para un diagnóstico de schwannomatosis relacionada con *NF2*, schwannomatosis relacionada con *SMARCB1* o schwannomatosis relacionada con *LTZR1* y presenta **las dos** características moleculares abajo indicadas:

- Pérdida de heterocigosidad (LOH por sus siglas en inglés, *loss of heterozygosity*) de los mismos marcadores del cromosoma 22q en dos schwannomas o tumores híbridos de la vaina de un nervio anatómicamente distintos;

**Y**

- Presencia de una variante patogénica *NF2* diferente en cada tumor que no es detectable en tejido no afectado.

Nota: el diagnóstico requiere al menos dos muestras quirúrgicas.

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA LA SCHWANNOMATOSIS NOS Y LA SCHWANNOMATOSIS NEC

Si no se llevó a cabo una prueba genética, o no se cuenta con ella, se puede diagnosticar **schwannomatosis NOS** (no especificada de otra manera) cuando **los dos** criterios abajo indicados están presentes:

- Presencia, observable en pruebas de imagen apropiadas, de dos o más lesiones compatibles con schwannomas no intradérmicos;

**Y**

- Confirmación patológica de al menos un schwannoma o tumor híbrido de la vaina de un nervio.

Se puede diagnosticar **schwannomatosis NEC** (no incluida en otra clasificación) cuando están presentes **los dos** criterios arriba indicados y las pruebas genéticas no indican la presencia de una variante patogénica en los genes ya identificados como relacionados con la schwannomatosis.

## SCHWANNOMATOSIS RELACIONADA CON NF2

Se puede diagnosticar schwannomatosis relacionada con NF2 cuando un paciente tiene **una** de las siguientes manifestaciones:

- Schwannomas vestibulares (VS, por sus siglas en inglés, *vestibular schwannomas*) bilaterales;
- Una variante patogénica NF2\* idéntica en al menos dos tumores relacionados con NF2 (schwannoma, meningioma o ependimoma) anatómicamente distintos;
- Presencia de **dos criterios Principales O** de un criterio Principal y dos Secundarios, según la lista que sigue:



### CRITERIOS PRINCIPALES

- Un schwannoma vestibular (VS) unilateral;
- Un familiar de primer grado, que no sea un hermano o hermana, que tenga schwannomatosis relacionada con NF2;
- Dos o más meningiomas (Nota: la presencia de un solo meningioma se considera un criterio secundario);
- Una variante patogénica NF2\* en un tejido corporal no afectado, como por ejemplo la sangre o la saliva.

\* Cuando la variante está presente a un nivel considerablemente menor que el 50 %, el diagnóstico es schwannomatosis mosaica relacionada con NF2

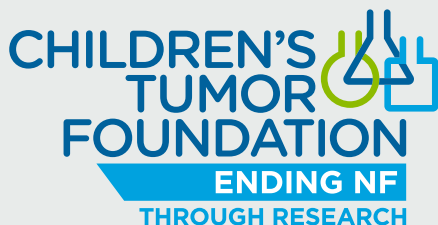
### Mosaicismo

En lo que respecta a la schwannomatosis relacionada con NF2, el mosaicismo se confirma si se presenta **uno** de los criterios siguientes:

- Se detecta una fracción de alelo variante patogénica claramente menor que el 50 % en la sangre o en la saliva

**O**

- No se detecta una variante patogénica en tejido no afectado clínicamente, pero existe una variante patogénica compartida en dos o más tumores no relacionados anatómicamente.



### CRITERIOS SECUNDARIOS

Se puede contar más de uno de un mismo tipo (por ejemplo, dos schwannomas equivalen a dos criterios secundarios):

- Ependimoma; schwannoma (Nota: si el criterio principal es la presencia de schwannomas vestibulares unilaterales, al menos uno de los schwannomas debe estar en la dermis).

Pueden contarse solo una vez:

- Catarata cortical o subcapsular juvenil; hamartoma retiniano; membrana epirretiniana en una persona de menos de 40 años; meningioma (Nota: la presencia de múltiples meningiomas se considera un criterio principal; la presencia de un meningioma no se puede utilizar como criterio principal y también como criterio secundario).

### OTROS CRITERIOS GENÉTICOS

- Una prueba genética puede identificar variantes patogénicas en el gen NF2 en sangre en 66 % - 90 % de las personas.
- NO SE NECESITA una prueba genética para el diagnóstico. La schwannomatosis relacionada con NF2 se puede diagnosticar sobre la base de criterios clínicos sin utilizar pruebas genéticas.
- Si hay antecedentes familiares, una prueba genética será suficiente para diagnosticar schwannomatosis relacionada con NF2 (no es necesario que haya tumores).

El sitio web [ctf.org/criteria](http://ctf.org/criteria) ofrece más información, incluido un enlace para las publicaciones de 2021 y 2022 que explican las actualizaciones de los criterios diagnósticos para todos los tipos de neurofibromatosis y schwannomatosis.

Para obtener más información acerca de todos los tipos de neurofibromatosis y schwannomatosis, visite el sitio web de la Children's Tumor Foundation, [ctf.org](http://ctf.org)

# CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA LA SCHWANNOMATOSIS RELACIONADA CON *LZTR1* Y LA SCHWANNOMATOSIS RELACIONADA CON *SMARCB1*

ACTUALIZACIÓN 2022

## SCHWANNOMATOSIS RELACIONADA CON *LZTR1*

Anteriormente clasificada como "schwannomatosis con una mutación *LZTR1*".

Se puede diagnosticar **schwannomatosis relacionada con *LZTR1*** cuando un paciente cumple **uno** de los criterios siguientes:

- Confirmación patológica de al menos un schwannoma o tumor híbrido de la vaina de un nervio Y presencia de una variante patogénica relacionada con *LZTR1* en un tejido no afectado, como por ejemplo la sangre o la saliva;
- Presencia de una variante patogénica común relacionada con *LZTR1* en dos schwannomas o tumores híbridos de la vaina de un nervio anatómicamente distintos.

Nota: el diagnóstico requiere una muestra quirúrgica para confirmar la histología del tumor.

### Mosaicismo

En lo que respecta a la schwannomatosis relacionada con *LZTR1* o con *SMARCB1*, el mosaicismo se confirma si se presenta **uno** de los criterios siguientes:

- Se detecta una fracción de alelo variante (VAF) patogénica claramente menor que el 50 % en la sangre o en la saliva;
- No se detecta una variante patogénica en tejido no afectado clínicamente, pero existe una variante patogénica compartida en dos o más tumores no relacionados anatómicamente.

## SCHWANNOMATOSIS RELACIONADA CON *SMARCB1*

Anteriormente clasificada como "schwannomatosis con una mutación *SMARCB1*".

Se puede diagnosticar **schwannomatosis relacionada con *SMARCB1*** cuando un paciente cumple **uno** de los criterios siguientes:

- Confirmación patológica de al menos un schwannoma o tumor híbrido de la vaina de un nervio Y presencia de una variante patogénica relacionada con *SMARCB1* en un tejido no afectado, como por ejemplo la sangre o la saliva;
- Presencia de una variante patogénica común relacionada con *SMARCB1* en dos schwannomas o tumores híbridos de la vaina de un nervio anatómicamente distintos.

Nota: el diagnóstico requiere una muestra quirúrgica para confirmar la histología del tumor.

### PRUEBAS GENÉTICAS PARA LA SCHWANNOMATOSIS:

- Aún no se ha comprendido plenamente el funcionamiento de los genes involucrados con la schwannomatosis.
- Las pruebas genéticas son NECESARIAS para el diagnóstico de un tipo específico de schwannomatosis (con excepción de la schwannomatosis relacionada con *NF2* y la schwannomatosis NOS). En la mayoría de los casos, NO será posible especificar el tipo de schwannomatosis utilizando solo criterios clínicos.
- Las pruebas genéticas POR SÍ SOLAS no son suficientes para diagnosticar todos los tipos de schwannomatosis. El diagnóstico requiere también una manifestación clínica, como por ejemplo un schwannoma.

El sitio web [ctf.org/criteria](http://ctf.org/criteria) ofrece más información, incluido un enlace para las publicaciones de 2021 y 2022 que explican las actualizaciones de los criterios diagnósticos para todos los tipos de neurofibromatosis y schwannomatosis.

Para obtener más información acerca de todos los tipos de neurofibromatosis y schwannomatosis, visite el sitio web de la Children's Tumor Foundation, [ctf.org](http://ctf.org)

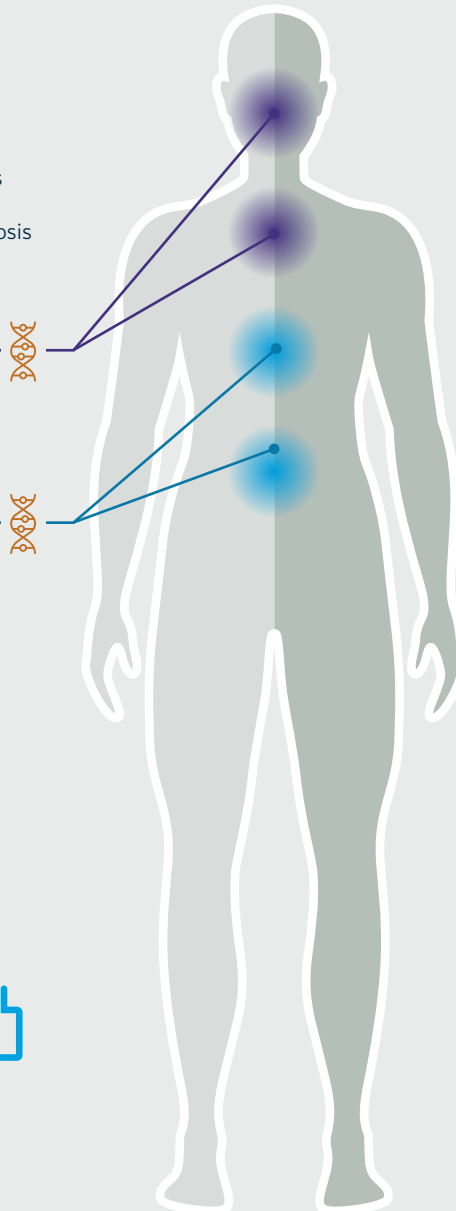
## SCHWANNOMATOSIS RELACIONADA CON 22q

Anteriormente clasificada como "schwannomatosis sin la identificación de una mutación en la sangre" y aplicada a pacientes con múltiples schwannomas con resultados moleculares comunes en el cromosoma 22q.

Se puede diagnosticar **schwannomatosis relacionada con 22q** cuando una persona no cumple los criterios para la schwannomatosis relacionada con *NF2*, la schwannomatosis relacionada con *SMARCB1* o la schwannomatosis relacionada con *LTZR1* y presenta las **dos** características moleculares abajo indicadas:

- Pérdida de heterocigidad (LOH) de los mismos marcadores del cromosoma 22q en dos schwannomas o tumores híbridos de la vaina de un nervio anatómicamente distintos;
- Presencia de una variante patogénica *NF2* diferente en cada tumor que no es detectable en tejido no afectado, como por ejemplo en la sangre o en la saliva.

Nota: el diagnóstico requiere **al menos dos** muestras quirúrgicas.



### PRUEBAS GENÉTICAS PARA LA SCHWANNOMATOSIS

- Aún no se ha comprendido plenamente el funcionamiento de los genes involucrados con la schwannomatosis.
- Las pruebas genéticas son NECESARIAS para el diagnóstico de un tipo específico de schwannomatosis (con excepción de la schwannomatosis relacionada con *NF2* y la schwannomatosis NOS). En la mayoría de los casos, NO será posible especificar el tipo de schwannomatosis utilizando solo criterios clínicos.
- Las pruebas genéticas POR SÍ SOLAS no son suficientes para diagnosticar todos los tipos de schwannomatosis. El diagnóstico requiere también una manifestación clínica, como por ejemplo un schwannoma.

## SCHWANNOMATOSIS NEC (no incluida en otra clasificación)

Anteriormente clasificada como "schwannomatosis".

Se puede diagnosticar **schwannomatosis NEC** (no incluida en otra clasificación) cuando una prueba genética no indica una variante patogénica en los genes ya identificados como relacionados con la schwannomatosis y están presentes los **dos** criterios siguientes:

- Presencia, observable en pruebas de imagen apropiadas, de dos o más lesiones compatibles con schwannomas intradérmicos;

**Y**

- Confirmación patológica de al menos un schwannoma o tumor híbrido de la vaina de un nervio.

Nota: el diagnóstico requiere una muestra quirúrgica para confirmar el tipo de tumor.

## SCHWANNOMATOSIS NOS (no especificada de otra manera)

Anteriormente clasificada como "schwannomatosis".

Si no se llevó a cabo una prueba genética, o no se cuenta con ella, se puede diagnosticar **schwannomatosis NOS** (no especificada de otra manera) cuando los **dos** criterios siguientes están presentes:

- Presencia, observable en pruebas de imagen apropiadas, de dos o más lesiones compatibles con schwannomas intradérmicos;

**Y**

- Confirmación patológica de al menos un schwannoma o tumor híbrido de la vaina de un nervio.

Nota: el diagnóstico requiere una muestra quirúrgica para confirmar el tipo de tumor.

### PRUEBAS GENÉTICAS PARA LA SCHWANNOMATOSIS

- Aún no se ha comprendido plenamente el funcionamiento de los genes involucrados con la schwannomatosis.
- Las pruebas genéticas son NECESARIAS para el diagnóstico de un tipo específico de schwannomatosis (con excepción de la schwannomatosis relacionada con *NF2* y la schwannomatosis NOS). En la mayoría de los casos, NO será posible especificar el tipo de schwannomatosis utilizando solo criterios clínicos.
- Las pruebas genéticas POR SÍ SOLAS no son suficientes para diagnosticar todos los tipos de schwannomatosis. El diagnóstico requiere también una manifestación clínica, como por ejemplo un schwannoma.