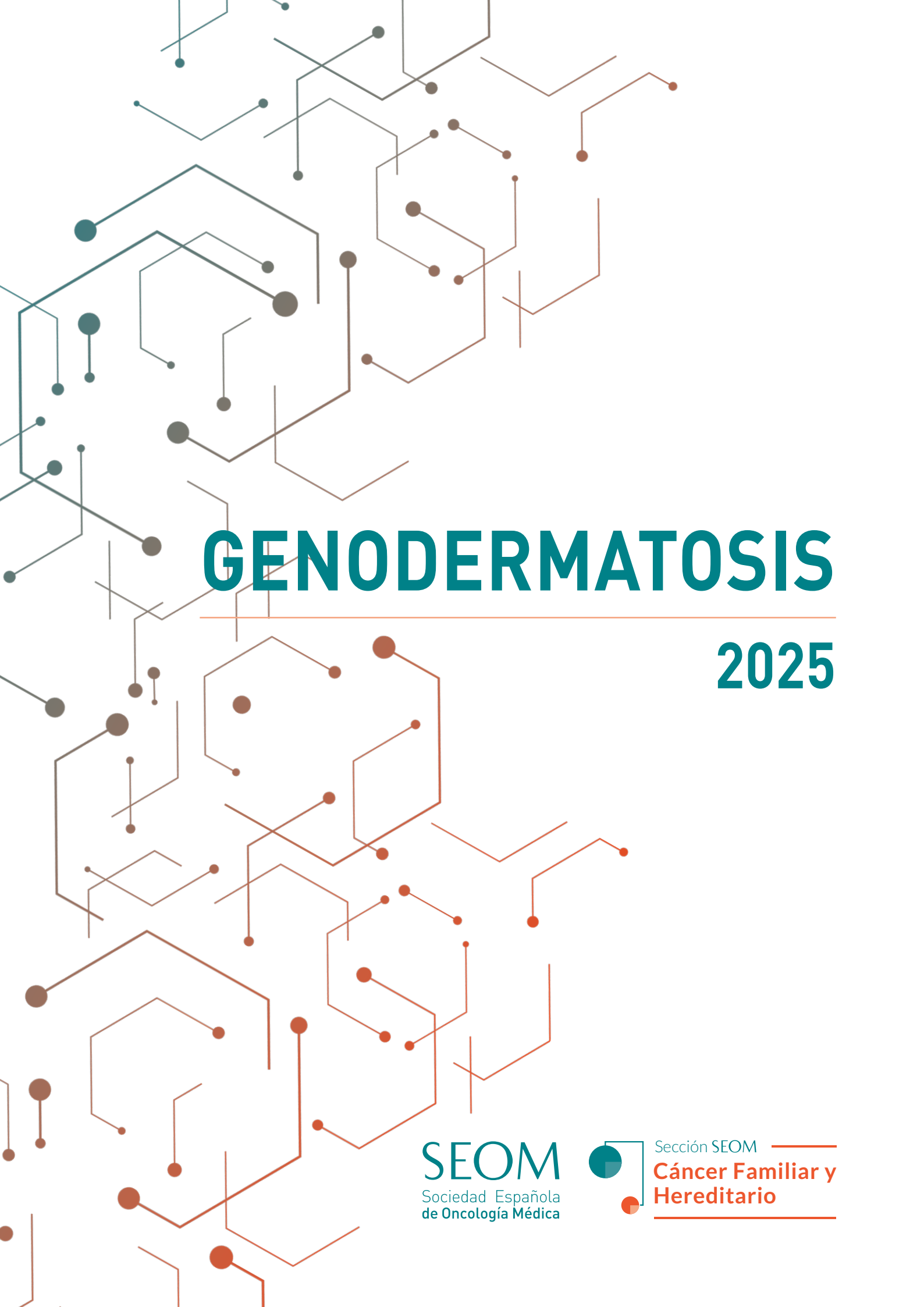




GENODERMATOSIS

2025

SEOM
Sociedad Española
de Oncología Médica

Sección SEOM
**Cáncer Familiar y
Hereditario**

Genodermatosis 2025

ISBN: 978-84-7429-827-7

© 2025. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)
Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida ni transmitida en ninguna forma o medio, incluyendo las fotocopias o cualquier sistema de recuperación de almacenamiento de información, sin la autorización por escrito del titular de los derechos.

Producción Editorial Glosa S.L.
Avinguda de la Meridiana, 358, 10.ª planta - 08027 Barcelona
Teléfono: 932 684 946 - Correo electrónico: informacion@editorialglosa.es



Editorial Glosa tiene el máximo respeto por las afirmaciones y opiniones de los autores, que pueden no reflejar los puntos de vista de la Editorial, no siendo esta la responsable de las posibles omisiones, inexactitudes, errores o vigencia de la información expresada.

Además, debido a la continua evolución de las ciencias biomédicas, Editorial Glosa recomienda que el lector haga las oportunas comprobaciones sobre diagnósticos y dosificaciones expresados en este documento.

AUTORES

Dr. Ignacio Blanco Guillermo

Programa de Asesoramiento y Genética Clínica.
Hospital Germans Trias i Pujol. Barcelona.

Dr. Alejandro Gallego Martínez

Servicio de Oncología Médica.
Clínica Universitaria de Navarra. Madrid.

Dra. Conxi Lázaro

Laboratorio de Diagnóstico Molecular.
Programa de Cáncer Hereditario. Instituto Catalán de Oncología.
Barcelona.

Dr. Pedro Pérez Segura

Servicio de Oncología Médica.
Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Dra. Ana Beatriz Sánchez Heras

Servicio de Oncología Médica.
Hospital General Universitario de Elche.





ÍNDICE

DOCUMENTOS DE TRABAJO DE LA SECCIÓN SEOM DE CÁNCER FAMILIAR Y HEREDITARIO 9

INTRODUCCIÓN 13

Dr. Pedro Pérez Segura

Servicio de Oncología Médica.

Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

1. NEUROFIBROMATOSIS 1 15

Dra. Conxi Lázaro

Laboratorio de Diagnóstico Molecular.

Programa de Cáncer Hereditario. Instituto Catalán de Oncología.

Barcelona.

Introducción	15
Descripción	15
Incidencia y prevalencia	15
Epidemiología	15
Diagnóstico diferencial	15
Metodología	16
Diagnóstico y estudio genético	16
Criterios de estudio genético	16
Genes a estudiar y técnicas de estudio	17
Medidas de prevención primarias y secundarias	17
Hábitos de vida saludable (tumores asociados)	17
Medidas de reducción del riesgo: quimioprevención	17
Medidas de reducción del riesgo: cirugía de profilaxis	17

Medidas de diagnóstico precoz	17
Aspectos terapéuticos en pacientes afectos de cáncer	19
Futuro	20

2. SCHWANNOMATOSIS 23

Dr. Ignacio Blanco Guillermo

Programa de Asesoramiento y Genética Clínica.

Hospital Germans Trias i Pujol. Barcelona.

Introducción	23
Descripción	23
Incidencia y prevalencia	23
Epidemiología	23
Metodología	24
Estudio genético	24
Criterios de estudio genético	24
Genes a estudiar y técnicas de estudio	27
Medidas de prevención primarias y secundarias	27
Hábitos de vida saludable (tumores asociados)	27
Medidas de reducción del riesgo: quimioprevención	27
Medidas de reducción del riesgo: cirugía de profilaxis	28
Medidas de diagnóstico precoz	28
Aspectos terapéuticos en pacientes afectos de cáncer	28
Futuro	28

3. COMPLEJO DE ESCLEROSIS TUBEROSA 31

Dra. Ana Beatriz Sánchez Heras

Servicio de Oncología Médica.

Hospital General Universitario de Elche.

Introducción	31
Descripción	31
Incidencia y prevalencia	31
Epidemiología	31
Metodología	33
Estudio genético	33
Criterios de estudio genético	33
Genes a estudiar y técnicas de estudio	33
Medidas de prevención primarias y secundarias	33
Hábitos de vida saludable	33

Medidas de reducción del riesgo: quimioprevención	33
Medidas de reducción del riesgo: cirugía de profilaxis	33
Medidas de diagnóstico precoz	33
Aspectos terapéuticos en pacientes afectos de cáncer	35
Futuro	35

4. SÍNDROME DE GORLIN 37

Dr. Alejandro Gallego Martínez

Servicio de Oncología Médica.

Clínica Universitaria de Navarra. Madrid.

Introducción	37
Descripción	37
Incidencia y prevalencia	37
Epidemiología	37
Metodología	37
Estudio genético	38
Criterios de estudio genético	38
Genes a estudiar y técnicas de estudio	38
Medidas de prevención primarias y secundarias	38
Hábitos de vida saludable (tumores asociados)	38
Medidas de reducción del riesgo: quimioprevención	38
Medidas de reducción del riesgo: cirugía de profilaxis	39
Medidas de diagnóstico precoz	39
Aspectos terapéuticos en pacientes afectos de cáncer	39
Futuro	39

BIBLIOGRAFÍA 41





DOCUMENTOS DE TRABAJO DE LA SECCIÓN SEOM DE CÁNCER FAMILIAR Y HEREDITARIO

La Sección SEOM de Cáncer Familiar y Hereditario ha puesto en marcha el proyecto de publicar en la web de la SEOM unos documentos de trabajo para el manejo de los principales síndromes de predisposición genética a cánceres, que, a modo de guías, se han diseñado para facilitar y homogeneizar la asistencia médica en las consultas especializadas en cáncer hereditario, proporcionando herramientas actualizadas y basadas en la evidencia para la identificación, el diagnóstico y el seguimiento de pacientes con predisposición genética a cánceres.

Con un formato práctico y accesible, cada documento abordará aspectos claves de cada síndrome, incluyendo criterios de estudio, recomendaciones de seguimiento y opciones de manejo tanto preventivo como terapéutico.

Estos recursos se actualizarán de manera periódica cada 24 meses o de forma inmediata en caso de surgir cambios relevantes en la práctica clínica, asegurando, así, que los miembros de la Sección SEOM de Cáncer Familiar y Hereditario y los socios de la SEOM cuenten siempre con información vigente y aplicable en sus consultas.

Esta iniciativa refleja el compromiso de la Sección SEOM de Cáncer Familiar y Hereditario con la mejora continua en la calidad de la atención a personas con susceptibilidad genética a cáncer, reforzando el papel de la oncología médica en el ámbito de la prevención y el tratamiento del cáncer hereditario.

METODOLOGÍA

La redacción de esta guía se ha basado en una revisión de la evidencia y recomendaciones actualizadas por los expertos a nivel internacional, y posterior puesta en común, discusión y consenso final sobre su contenido entre expertos nacionales. Las recomendaciones incluyen específicamente información sobre el grado de evidencia y nivel de recomendación, según el Infectious Diseases Society of America Grading System (tablas 1 y 2).

Tabla 1. Niveles de evidencia

I: evidencia de, al menos, un gran ensayo aleatorizado y controlado de buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o metanálisis de ensayos aleatorizados bien realizados sin heterogeneidad.
II: ensayos aleatorizados pequeños o ensayos aleatorizados grandes con sospecha de sesgos (calidad metodológica inferior) o metanálisis de dichos ensayos o ensayos con heterogeneidad demostrada.
III: estudios prospectivos de cohortes.
IV: estudios de cohortes retrospectivos o estudios de casos y controles.
V: estudios sin grupo de control, informes de casos y opiniones de expertos.

Fuente: Schünemann HJ, Brennan S, Akl EA, Hultcrantz M, Alonso-Coello P, Xia J, et al. The development methods of official GRADE articles and requirements for claiming the use of GRADE - A statement by the GRADE guidance group. J Clin Epidemiol. 2023;159:79-84.

Tabla 2. Grado de recomendación

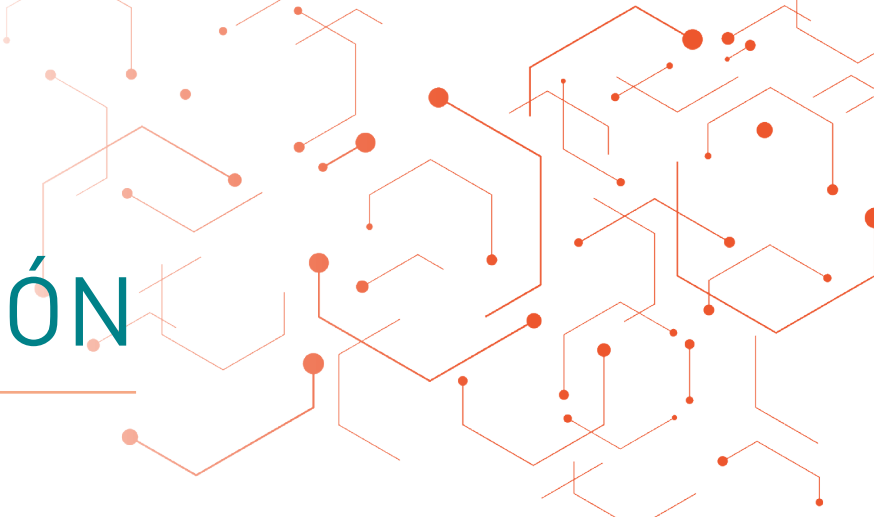
A: evidencia sólida de eficacia con un beneficio clínico sustancial; muy recomendado.
B: evidencia fuerte o moderada de la eficacia, pero con un beneficio clínico limitado; generalmente, recomendado.
C: evidencia insuficiente de la eficacia o beneficio que no compensa el riesgo o las desventajas; opcional.
D: evidencia moderada en contra de la eficacia o de un resultado adverso; generalmente, no recomendado.
E: evidencia fuerte en contra de la eficacia o de un resultado adverso; nunca recomendado.

Fuente: Schünemann HJ, Brennan S, Akl EA, Hultcrantz M, Alonso-Coello P, Xia J, et al. The development methods of official GRADE articles and requirements for claiming the use of GRADE - A statement by the GRADE guidance group. J Clin Epidemiol. 2023;159:79-84.





INTRODUCCIÓN



Dr. Pedro Pérez Segura

Servicio de Oncología Médica.
Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Las genodermatosis son afecciones hereditarias que afectan principalmente a la piel, pero también a otros órganos, generando un mayor riesgo de desarrollar neoplasias tanto benignas como malignas. Este tipo de trastornos siguen mayoritariamente un patrón de herencia autosómico dominante —aunque en algunos casos pueden presentar una herencia autosómico recesiva— y son extremadamente raros.

Suelen afectar a diferentes sistemas del organismo y a veces son difíciles de diagnosticar.

Su identificación precoz es esencial para iniciar medidas preventivas tempranas y poder ofrecer un asesoramiento reproductivo adecuado.

Entre los síndromes hereditarios de cáncer más frecuentes incluidos dentro de las genodermatosis destacan:

- Neurofibromatosis 1.
- Schwannomatosis.
- Esclerosis tuberosa.
- Síndrome de Gorlin.
- Leiomiomatosis múltiple y cáncer renal hereditario.
- Síndrome de Birt-Hogg-Dubé.

En esta guía se abordan las características, criterios diagnósticos, indicaciones de estudio genético y recomendaciones de prevención de las cuatro primeras entidades. Las dos últimas se estudian en la guía de *Tumores urológicos*.

An abstract geometric pattern composed of thin black lines and small black dots, resembling a circuit board or a network diagram, is positioned on the left side of the page. The pattern is dense and intricate, with lines of varying lengths and dots of varying sizes. The background is a solid teal color.

CAPÍTULO 1

NEUROFIBROMATOSIS 1

Dra. Conxi Lázaro

Laboratorio de Diagnóstico Molecular.
Programa de Cáncer Hereditario.
Instituto Catalán de Oncología. Barcelona.

INTRODUCCIÓN

Descripción

La neurofibromatosis de tipo 1 (NF1) (catalogada en la base de datos *Online Mendelian Inheritance in Man* [OMIM] con el número de entrada OMIM 162200) es una enfermedad genética que muestra un patrón de herencia autosómico dominante. Se caracteriza por afectar a varios órganos y sistemas, siendo los signos clínicos más frecuentes la presencia de manchas café con leche, neurofibromas dérmicos, nódulos de Lisch y efélides.

Incidencia y prevalencia

Se estima una incidencia en el nacimiento de 1 caso por cada 2000-2500 recién nacidos¹. Mientras que la prevalencia se estima en 1 por 3164 según los resultados de un metaanálisis reciente².

Epidemiología

Se considera que la NF1 es el síndrome hereditario neurocutáneo más común. Es causado por variantes patogénicas heterocigotas en el gen *NF1*. Aproximadamente la mitad de los casos de NF1 son esporádicos, debidos a una mutación *de novo*, y la otra mitad se deben a la transmisión genética de un progenitor con NF1. Los criterios diagnósticos revisados se muestran en la tabla 1³.

Diagnóstico diferencial

El síndrome de Legius (OMIM 611431) es la rasopatía con mayor superposición con la NF1, con una prevalencia estimada al nacer de 1/46 000 a 1/75 000. Se hereda con un patrón autosómico dominante y se caracteriza por múltiples manchas café con leche, similares a las observadas en la NF1, con o sin efélides cutáneas. Es causado por variantes patogénicas heterocigotas en el gen *SPRED1*. Los pacientes con síndrome de Legius no presentan nódulos de Lisch, neurofibromas u otras complicaciones asociadas con la NF1.

Tabla 1. Criterios de diagnóstico revisados para la neurofibromatosis de tipo 1

A. Los criterios diagnósticos para NF1 se cumplen en una persona cuyos progenitores no han sido diagnosticados con NF1 si están presentes dos o más de los siguientes:

- Seis o más máculas color café con leche de más de 5 mm de diámetro máximo en individuos prepúberes y de más de 15 mm de diámetro máximo en individuos pospuberales^a
- Pecas en la región axilar o inguinal^a
- Dos o más neurofibromas de cualquier tipo o un neurofibroma plexiforme
- Glioma de la vía óptica
- Dos o más nódulos de Lisch del iris identificados mediante examen con lámpara de hendidura, o dos o más anomalías coroideas, definidas como nódulos brillantes e irregulares obtenidos mediante tomografía de coherencia óptica/reflectancia en el infrarrojo cercano
- Una lesión ósea distintiva, como displasia del esfenoides^b, curvatura anterolateral de la tibia o pseudoartrosis de un hueso largo
- Una variante patogénica en heterocigosis en el gen *NF1* con una frecuencia alélica del 50 % en tejido normal, como el ADN de sangre

B. Un hijo de un progenitor que cumple con los criterios de diagnóstico especificados en A tendrá un diagnóstico de NF1 si uno o más de los criterios de A están presentes

^aSi solo hay máculas café con leche y pecas, lo más probable es que el diagnóstico sea NF1, pero excepcionalmente la persona puede tener otro diagnóstico, como síndrome de Legius. Al menos uno de los dos hallazgos pigmentarios (manchas café con leche o pecas) debe ser bilateral.

^bLa displasia del ala del esfenoides no es un criterio independiente en el caso de un neurofibroma plexiforme orbitario ipsilateral.

NF1: neurofibromatosis de tipo 1.

Adaptada de: Legius *et al.*, 2021.

METODOLOGÍA

Esta revisión está principalmente basada en las recomendaciones publicadas en dos recientes artículos científicos de consenso sobre la NF1. En el primero se revisan y actualizan los criterios diagnósticos de la NF1³, y en el segundo, se ofrecen unas guías para el seguimiento clínico oncológico en los pacientes con NF1⁴.

DIAGNÓSTICO Y ESTUDIO GENÉTICO

Criterios de estudio genético

Entre los criterios diagnósticos revisados para el diagnóstico de un paciente con NF1 se incluye, como uno de los dos criterios necesarios, la presencia de una variante patogénica en el gen *NF1* con una frecuencia alélica de un 50 % en tejido normal o en sangre periférica. No existe un criterio para determinar cuándo se debe realizar el estudio genético en casos de sospecha de NF1, aunque el grupo de expertos alcanzó un gran consenso (>80 %) en recomendar el estudio genético en casos de pacientes con hallazgos clínicos segmentales, en familias con dos hijos con NF1 y padres asintomáticos, así como en niños que solo cumplen criterios pigmentarios. El consenso fue alto (entre 60-80 %) para la realización de estudios genéticos en pacientes con múltiples tumores espinales bilaterales sin otros criterios de NF1. Para el resto de los contextos no existe un consenso sobre el momento de llevar a cabo el estudio genético, aunque su realización puede ser útil en ciertas situaciones como son: confirmar un diagnóstico, determinar si otros miembros de la familia tienen NF1, proporcionar información para la toma de decisiones reproductivas y, en

algunos casos, personalizar las medidas de seguimiento clínico cuando existen variantes en las que se ha descrito una clara relación genotipo-fenotipo.

Genes a estudiar y técnicas de estudio

Los pacientes con NF1 tienen variantes patogénicas en heterocigosis en el gen *NF1*. Este gen debe analizarse mediante un método que pueda identificar variantes en el número de copias, así como cambios nucleotídicos. Actualmente, las técnicas de secuenciación masiva a partir de ADN genómico detectan estas variantes en aproximadamente el 90 % de los pacientes con NF1 clásica (es decir, pacientes no mosaicos con características pigmentarias y neurofibromas). La tasa de detección aumenta al 95-97 % cuando se secuencia el ARNA (o ADNc), ya que puede detectar algunas variantes patogénicas que interfieren en el correcto *splicing* del gen no identificadas en el análisis de ADN³. Es importante tener en cuenta que si se analizan menores con solo presencia de manchas café con leche, estaría indicado estudiar conjuntamente los genes *NF1* y *SPRED1*.

MEDIDAS DE PREVENCIÓN PRIMARIAS Y SECUNDARIAS

Existe una revisión actual, elaborada por la European Reference Network GENTURIS, en la que se describe de forma exhaustiva un protocolo detallado para la identificación y seguimiento tumoral en la NF1. En la tabla 2 se ofrece un resumen cuya forma ampliada se puede consultar en varias tablas detalladas en el artículo original⁴.

Hábitos de vida saludable (tumores asociados)

Las personas con NF1 tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer. Deben controlar su salud y adoptar hábitos saludables durante toda la vida. Es importante seguir haciéndose evaluaciones y controles físicos regulares. De esa forma, es posible detectar precozmente cualquier tipo de cáncer en su estadio más tratable.

Medidas de reducción del riesgo: quimioprevención

Actualmente no existe ninguna pauta de quimioprevención aprobada para la reducción del riesgo de los tumores asociados con la NF1.

Medidas de reducción del riesgo: cirugía de profilaxis

A día de hoy, no existen cirugías profilácticas recomendadas para la reducción del riesgo de los tumores asociados con la NF1.

Medidas de diagnóstico precoz

Seguir las guías de seguimiento clínico consensuadas por el grupo de trabajo GENTURIS facilitará el diagnóstico precoz del cáncer en la mayoría de los pacientes con NF1.

Tabla 2. Resumen del protocolo de seguimiento tumoral en personas con neurofibromatosis de tipo 1

Tumor	Vigilancia	Intervalo	Desde edad (año)/ indicación	Grado de recomendación*
Glioma de la vía óptica	Evaluación clínica: 1. Evaluación visual 2. Fondo de ojo 3. Campos visuales 4. Tomografía de coherencia óptica	1-3: al menos anualmente 4: cuando sea factible	0-8	1. Fuerte 2. Fuerte 3. Moderado 4. Moderado
Glioma de la vía óptica	Examen visual	Anualmente	8-transición adolescente a adulto	Moderado
Glioma cerebral o de columna	Historia del paciente/ signos de examen de tumores cerebrales	Cada visita	Todas las edades	Moderado
Neurofibroma cutáneo	Examen clínico	Cada visita	Todas las edades	Fuerte
Neurofibroma plexiforme	Examen clínico	Cada visita	Todas las edades	Moderado
Neurofibroma plexiforme	RM de cuerpo entero	Una vez	Transición adolescente a adulto	Débil
Neurofibroma plexiforme orbitario y periorbitario	Evaluación clínica, error de refracción, campos de visión, motilidad ocular		Todas las edades	Fuerte
Tumor maligno de la vaina del nervio periférico + Neoplasia neurofibromatosa atípica de potencial biológico incierto	Examen clínico + anamnesis	Cada visita	Todas las edades	Fuerte
Tumor maligno de la vaina del nervio periférico + Neoplasia neurofibromatosa atípica de potencial biológico incierto	RM regional combinada con ¹⁸ FDG PET MRI o ¹⁸ FDG PET TC	Cada visita	Sospecha de malignidad	Moderado
Leucemia mielomonocítica juvenil	Como parte de la rutina clínica normal: historia del paciente y examen físico	Con indicación	<12	Moderado
Cáncer de mama	RM o mamografía, siendo la segunda mejor alternativa cuando la RM no está disponible	Anualmente	30-50	Moderado
Cáncer de mama	Detección de mama según directriz nacional para la población general	Detección de mama según la directriz nacional 50 años para la población general	>50	Moderado
Feocromocitoma y paraganglioma	Detección bioquímica	Con indicación	Presión arterial elevada	Moderado

Continúa

Tabla 2. Resumen del protocolo de seguimiento tumoral en personas con neurofibromatosis de tipo 1 (continuación)

Tumor	Vigilancia	Intervalo	Desde edad (año)/ indicación	Grado de recomendación*
Feocromocitoma y paraganglioma	Detección bioquímica	Con indicación	Mujeres embarazadas y considerar si la cirugía es electiva y requiere anestesia general	Débil
Tumores glómicos de los dedos	Detección de síntomas e inspección visual	Cada visita	Todas las edades, sospecha clínica	Moderado (edad, débil)
Tumor del estroma gastrointestinal	Examen clínico + anamnesis	Cada visita	Adolescentes y adultos	Moderado
Tumor del estroma gastrointestinal	RM o tomografía computarizada abdominal	Con indicación	Sospecha clínica de presencia basada en los síntomas	Moderado
Necesidades psicosociales	Bienestar psicosocial y funcionamiento neuropsicológico	Cada visita	Todas las edades	Débil

¹⁸FDG PET MRI: tomografía por emisión de positrones con flúor-18-fluorodeoxiglucosa imagen de resonancia magnética; ¹⁸FDG PET TC: tomografía por emisión de positrones con flúor-18-fluorodeoxiglucosa tomografía computarizada; RM: resonancia magnética.

*Para equilibrar el peso de la evidencia publicada y cuantificar la riqueza de la experiencia y el conocimiento de los expertos, European Reference Network GENTURIS utiliza la siguiente escala para calificar la recomendación:

Grado de recomendación	Calificación de recomendación
Fuerte	Consenso de expertos Y evidencia consistente
Moderado	Consenso de expertos CON evidencia inconsistente Y/O nueva evidencia que probablemente respalde la recomendación
Débil	Decisión mayoritaria de expertos SIN pruebas consistentes

El consenso de expertos (una opinión o posición alcanzada por un grupo en su conjunto) o una decisión por mayoría de expertos (una opinión o posición alcanzada por la mayoría del grupo) se establece tras revisar los resultados del enfoque Delphi modificado en el seno del Grupo de Trabajo Central.

Adaptada de: Carton *et al.*, 2023.

ASPECTOS TERAPÉUTICOS EN PACIENTES AFECTOS DE CÁNCER

Los tumores malignos más frecuentemente asociados a la NF1 son los tumores malignos de la vaina de los nervios periféricos (MPNST), presentes en un 10-15 % de los pacientes^{1,5}, que suelen ser altamente agresivos. En la actualidad, la resección quirúrgica completa con márgenes negativos es la mejor opción. Después de la cirugía, se recomienda radioterapia adyuvante para tumores grandes o aquellos con una histología muy agresiva^{6,7}. En el caso de tumores irresecables, la radioterapia puede ser una alternativa. El tratamiento con quimioterapia queda reservado para casos puntuales como adyuvancia, así como para pacientes con enfermedad metastásica. En estos casos, el tratamiento de primera línea más eficaz para los MPNST son los regímenes basados en doxorrubicina^{8,9}. La combinación de doxorrubicina con ifosfamida podría mejorar la supervivencia libre de progresión, siendo el tratamiento estándar para los pacientes con MPNST que presenten buen estado general^{10,11}.

Cabe destacar que se han realizado numerosos avances en el manejo de los neurofibromas plexiformes asociados a la NF1. Actualmente existe una aprobación regulatoria del inhibidor de MEK selumetinib para niños mayores de 3 años con neurofibromas plexiformes sintomáticos e inoperables, y se están concluyendo los ensayos clínicos en adultos.

Se están realizando múltiples ensayos clínicos con combinaciones de fármacos para las principales manifestaciones relacionadas con la NF1 (pueden consultarse en el siguiente enlace: <https://clinicaltrials.gov/>)¹².

FUTURO

Se están desarrollando proyectos de investigación prometedores para aplicar diferentes estrategias de terapia génica, así como plataformas de evaluación de tratamientos farmacológicos en modelos animales^{13,14}.



An abstract geometric pattern consisting of thin black lines and small black dots of varying sizes, arranged in a complex, interconnected manner. The pattern is primarily located on the left side of the page, extending from the top left towards the bottom left, and partially into the center. The background is a solid teal color.

CAPÍTULO 2

SCHWANNOMATOSIS

Dr. Ignacio Blanco Guillermo

Programa de Asesoramiento y Genética Clínica.
Hospital Germans Trias i Pujol. Barcelona.

INTRODUCCIÓN

Descripción

Tradicionalmente, los criterios diagnósticos de la neurofibromatosis de tipo 2 (NF2) y la schwannomatosis se basaban en características clínicas específicas para clasificar a los pacientes^{15,16}. Sin embargo, hoy en día se reconoce que el fenotipo de estas enfermedades representa un continuo sin límites absolutos entre subtipos fenotípicos. Por esta razón, se ha propuesto adoptar el término general schwannomatosis y clasificar cada tipo en función del gen afectado por una variante patogénica¹⁷. Así, en la nomenclatura revisada, la NF2 pasa a denominarse schwannomatosis asociada a *NF2*, mientras que la schwannomatosis puede clasificarse como schwannomatosis asociada a *SMARCB1* (para pacientes con variante patogénica germinal en *SMARCB1*), schwannomatosis asociada a *LZTR1* (para pacientes con variante patogénica germinal en *LZTR1*), schwannomatosis asociada a 22q (para pacientes con schwannomas múltiples y hallazgos moleculares comunes en el cromosoma 22q), schwannomatosis no especificada (en pacientes sin análisis molecular) o schwannomatosis no clasificada en otra categoría (para aquellos en los que no se ha detectado una variante patogénica en estudios moleculares de sangre periférica y tumores).

Incidencia y prevalencia

La schwannomatosis asociada a *NF2* afecta a 1/30 000 recién nacidos.

Las schwannomatosis no asociadas a *NF2* afectan a 1/70 000 personas.

Epidemiología

La schwannomatosis asociada a *NF2* (clasificada en la base de datos Orphanet [ORPHA] con el código ORPHA 637, previamente neurofibromatosis tipo 2) es un trastorno caracterizado por el desarrollo de schwannomas, que se presentan principalmente en los nervios vestibulares (schwannomas vestibulares). Esta forma de schwannomatosis afecta aproximadamente a 1 de cada 30 000 recién nacidos y suele presentar síntomas a partir de los 10 años, con schwannomas

vestibulares bilaterales que producen pérdida de equilibrio y sordera. La afectación de otros nervios craneales y espinales puede llevar a pérdida de función motora y sensorial, con un alto impacto en la calidad de vida¹⁸. Los meningiomas son el segundo tipo de tumor más frecuente, mientras que los ependimomas afectan al 20-40 % de los pacientes.

La schwannomatosis asociada a *NF2* es un trastorno de penetrancia completa, lo que significa que cualquier individuo que tenga una variante patogénica en línea germinal desarrollará el trastorno clínico, con una edad promedio de aparición de síntomas de 22 años. Por lo tanto, los descendientes que hereden la misma variante patogénica en *NF2* que su progenitor afectado desarrollarán el trastorno.

Las schwannomatosis no asociadas a *NF2* afectan a aproximadamente 1 de cada 70 000 personas a lo largo de su vida. Alrededor de un tercio de los casos presenta schwannomatosis segmentaria, confinada a un miembro o a pocos segmentos espinales adyacentes, siendo poco común la afectación de los nervios craneales, salvo en el trigémino. Los pacientes pueden también presentar meningiomas y schwannomas vestibulares unilaterales, lo cual puede llevar a un diagnóstico incorrecto de *NF2* en hasta el 9 % de los casos. La ausencia de schwannomas vestibulares bilaterales es clave para diferenciar la schwannomatosis de la *NF2*, y el dolor neuropático es un síntoma característico en estas formas de schwannomatosis. Las variantes patogénicas en los genes *SMARCB1*, *LZTR1* y posiblemente *DGCR8* son causantes de schwannomatosis no asociada a *NF2*.

METODOLOGÍA

Esta revisión se basa principalmente en las recomendaciones publicadas en dos recientes artículos científicos de consenso sobre la schwannomatosis. El primero aborda la nomenclatura de la neurofibromatosis de tipo 2 y la schwannomatosis, y propone una actualización de los criterios diagnósticos¹⁷. El segundo artículo ofrece pautas para el seguimiento clínico oncológico en pacientes con schwannomatosis asociada a mutaciones en los genes *LZTR1* y *SMARCB1*¹⁹.

ESTUDIO GENÉTICO

Criterios de estudio genético

La actualización más reciente de los criterios diagnósticos de la schwannomatosis incluye criterios genéticos que complementan los criterios clínicos¹⁷ (tablas 3 a 8).

La schwannomatosis asociada a *NF2* es un trastorno de penetrancia completa. En contraste, tanto la schwannomatosis asociada a *SMARCB1* como la asociada a *LZTR1* muestran penetrancia incompleta. El grado de penetrancia incompleta en *SMARCB1* y *LZTR1* aún no se conoce bien, pero podría ser mayor con variantes de *LZTR1* que con variantes de *SMARCB1*. Dada esta penetrancia incompleta, la presencia incidental o secundaria de una variante inactivadora de *SMARCB1* o *LZTR1* en un individuo asintomático no puede usarse como criterio único para el diagnóstico de schwannomatosis.

Se han descrito diferentes aproximaciones para mejorar el diagnóstico de las schwannomatosis²⁰. Una de las más recomendadas es la del grupo de expertos internacional¹⁷ que se presenta en la figura 1.

Tabla 3. Criterios diagnósticos revisados para la schwannomatosis asociada a NF2

Puede establecerse un diagnóstico de **schwannomatosis asociada a NF2** cuando una persona presenta uno de los siguientes:

1. Schwannomas vestibulares bilaterales
2. Una variante patogénica en *NF2* idéntica en al menos dos tumores anatómicamente distintos relacionados con *NF2* (schwannoma, meningioma y/o ependimoma) [Nota: si la fracción alélica de la variante en tejidos no afectados, como la sangre, es claramente <50%, el diagnóstico es schwannomatosis relacionada con *NF2* en mosaico]
3. Dos criterios mayores o uno mayor y dos menores, según se describe a continuación:

Criterios mayores:

- Schwannoma vestibular unilateral
- Familiar de primer grado, que no sea un hermano/a, con schwannomatosis relacionada con *NF2*
- Dos o más meningiomas [Nota: un solo meningioma cuenta como criterio menor]
- Variante patogénica en *NF2*^a en un tejido no afectado, como la sangre [Nota: si la fracción alélica de la variante es claramente <50%, el diagnóstico es schwannomatosis relacionada con *NF2* en mosaico]

Criterios menores:

Se puede contar más de un tipo (por ejemplo, dos schwannomas distintos contarían como dos criterios menores):

- Ependimoma, meningioma [Nota: múltiples meningiomas califican como criterio mayor], schwannoma [Nota: si el criterio mayor es schwannoma vestibular unilateral, al menos un schwannoma debe ser dérmico en su localización]

Se cuenta solo una vez (por ejemplo, cataratas corticales bilaterales cuentan como un solo criterio menor):

- Catarata subcapsular o cortical juvenil, hamartoma retiniano, membrana epirretiniana en una persona menor de 40 años, meningioma

^aSi se identifica una variante probablemente patogénica, el análisis del tumor puede ayudar a clasificarla como variante patogénica.

Adaptado de: Plotkin SR *et al.*¹⁷.

Tabla 4. Patrón de cambios genéticos en tejido no afectado y en tumor en la schwannomatosis asociada a NF2

Locus génico		Tejido no afectado ^a	Tumor 1	Tumor 2	Comentario
NF2	Alelo 1	VP1	VP1	VP1	Variante patogénica compartida en <i>NF2</i>
	Alelo 2	WT	LOH o <i>NF2</i> VP2	LOH o <i>NF2</i> VP3	Pérdida parcial específica del tumor en la posición trans o una segunda VP somática distinta en <i>NF2</i> en cada tumor anatómicamente no relacionado

^aTejidos no afectados por tumores como la sangre o la piel.

LOH: pérdida de heterocigosidad; VP: variante patogénica; WT: *wild type*, sin variante.

Tabla 5. Criterios diagnósticos revisados para la schwannomatosis asociada a SMARCB1 o LZTR1

Se puede establecer un diagnóstico de schwannomatosis asociada a *SMARCB1* o *LZTR1* cuando una persona cumple con uno de los siguientes criterios:

- Al menos un schwannoma confirmado patológicamente o un tumor híbrido de vaina nerviosa, y una variante patogénica en *SMARCB1* (o *LZTR1*) en un tejido no afectado, como la sangre^a
- Una variante patogénica compartida en *SMARCB1* o *LZTR1* en dos schwannomas o tumores híbridos de vaina nerviosa

^aSi se identifica una variante probablemente patogénica, el análisis del tumor puede ayudar a clasificarla como variante patogénica.

Adaptado de: Plotkin SR *et al.*¹⁷.

Tabla 6. Patrón de cambios genéticos en tejido no afectado y en tumor en la schwannomatosis asociada a *SMARCB1* o *LZTR1*

Locus génico		Tejido no afectado ^a	Tumor 1	Tumor 2	Comentario
<i>SMARCB1/LZTR1</i>	Alelo 1	VP1 ^b	VP1	VP1	Variante patogénica compartida de <i>SMARCB1</i> o <i>LZTR1</i>
	Alelo 2	WT	LOH	LOH	Pérdida parcial específica del tumor en la posición trans; LOH implica típicamente la delección de la región 22q que abarca <i>LZTR1/SMARCB1/NF2</i>
<i>NF2</i>	Alelo 1	WT	VP2	VP3	Variante patogénica específica del tumor en <i>NF2</i> en cis con la variante patogénica en <i>SMARCB1</i>
	Alelo 2	WT	LOH	LOH	Pérdida parcial específica del tumor en la posición trans; LOH implica típicamente la delección de la región 22q que abarca <i>LZTR1/SMARCB1/NF2</i>

LOH: pérdida de heterocigosidad; VP: variante patogénica; WT: *wild type*, sin variante.

^aTejidos no afectados por tumores, como la sangre o la piel.

^bSi la fracción alélica de la variante es claramente <50 %, el diagnóstico es schwannomatosis en mosaico relacionada con *SMARCB1* o *LZTR1*.

Adaptado de: Plotkin SR *et al.*¹⁷.

Tabla 7. Criterios diagnósticos revisados para schwannomatosis en personas sin variantes patogénicas en sangre, pero con pérdida del cromosoma 22q en múltiples schwannomas

Se puede establecer un diagnóstico de schwannomatosis asociadas a 22q cuando una persona no cumple con los criterios para schwannomatosis relacionada con *NF2*, schwannomatosis asociada a *SMARCB1* o schwannomatosis asociada a *LZTR1*, no tiene una variante patogénica germinal en *DGCR8*, y presenta las dos siguientes características moleculares:

- Pérdida de heterocigosidad en los mismos marcadores del cromosoma 22q en dos schwannomas anatómicamente distintos o tumores híbridos de vaina nerviosa
- Una variante patogénica diferente en *NF2* en cada tumor, la cual no se puede detectar en tejido no afectado

Adaptado de: Plotkin SR *et al.*¹⁷.

Tabla 8. Patrón de cambios genéticos en tejido no afectado y en tumor en la schwannomatosis asociada a 22q

Locus génico		Tejido no afectado ^a	Tumor 1	Tumor 2	Comentario
<i>SMARCB1/LZTR1</i>	Alelo 1	WT	Ninguna encontrada	Ninguna encontrada	No hay variante patogénica compartida en <i>LZTR1</i> o <i>SMARCB1</i>
	Alelo 2	WT	LOH	LOH	Pérdida parcial específica del tumor en el mismo cromosoma 22q; la LOH implica típicamente la delección de la región 22q que abarca <i>LZTR1/SMARCB1/NF2</i>
<i>NF2</i>	Alelo 1	WT	VP1	VP2	Variante patogénica específica del tumor en <i>NF2</i> en trans con la delección en 22q
	Alelo 2	WT	LOH	LOH	Pérdida parcial específica del tumor en el mismo cromosoma 22q; la LOH típicamente implica la delección de la región 22q que abarca <i>LZTR1/SMARCB1/NF2</i>

LOH: pérdida de heterocigosidad; VP: variante patogénica; WT: *wild type*, sin variante.

^aTejidos no afectados por tumores, como la sangre o la piel.

Adaptado de: Plotkin SR *et al.*¹⁷.

SCHWANNOMATOSIS

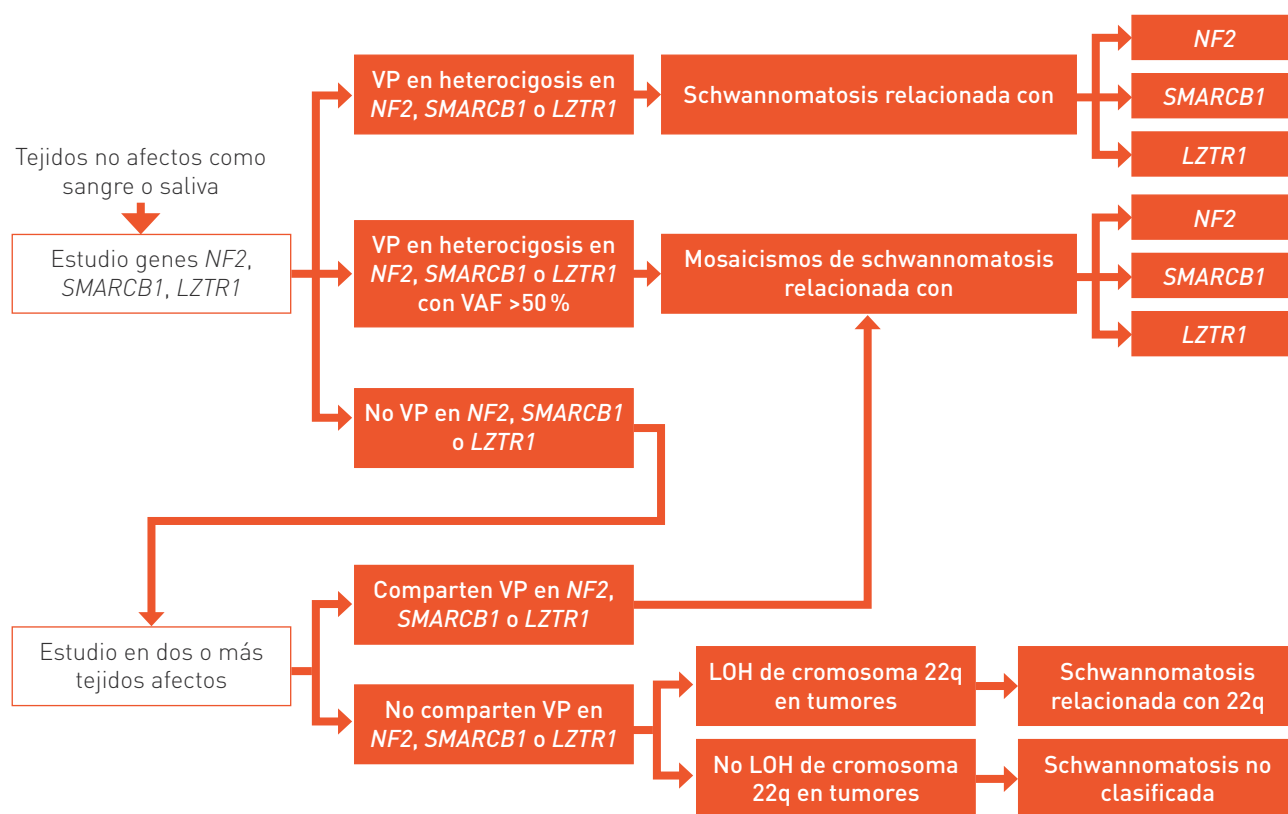


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de schwannomatosis.

LOH: pérdida de heterocigosis; VAF: fracción alélica de la variante; VP variante patogénica.

Se recomienda realizar pruebas genéticas moleculares completas en caso de sospecha diagnóstica de NF2 o schwannomatosis, incluyendo estudios de tejidos tumorales cuando sea posible.

Genes a estudiar y técnicas de estudio

Se recomienda el estudio de los genes *NF2*, *SMARCB1* y *LZTR1* mediante el uso de paneles multi-génicos que pueda identificar variantes en el número de copias, así como cambios nucleotídicos.

MEDIDAS DE PREVENCIÓN PRIMARIAS Y SECUNDARIAS

Hábitos de vida saludable (tumores asociados)

Se debe recomendar a los pacientes con NF2 y schwannomatosis seguir hábitos de vida saludables, así como acudir a los controles recomendados.

Medidas de reducción del riesgo: quimioprevención

Actualmente no existe ningún agente quimiopreventivo aprobado para la reducción del riesgo de los tumores asociados.

Medidas de reducción del riesgo: cirugía de profilaxis

A día de hoy, no existen cirugías profilácticas recomendadas para la reducción del riesgo de los tumores asociados.

Medidas de diagnóstico precoz

En el caso de schwannomatosis asociada a *NF2*, el seguimiento debe ser individualizado y suele incluir una resonancia magnética anual de la cabeza y cada 3 años una resonancia de columna. En las schwannomatosis no asociadas a *NF2*, se recomienda un seguimiento por imágenes cada 1-3 años para detectar posibles compresiones medulares.

La European Reference Network GENTURIS ha elaborado una revisión exhaustiva del protocolo para el seguimiento tumoral en schwannomatosis no asociada a *NF2*¹⁹.

Pueden consultarse los itinerarios asistenciales recomendados en pacientes con schwannomatosis en la página web de la European Reference Network GENTURIS (<https://www.genturis.eu/l=eng/guidelines-and-pathways/care-pathways.html>).

ASPECTOS TERAPÉUTICOS EN PACIENTES AFECTOS DE CÁNCER

El tratamiento de los pacientes con schwannomatosis debe ser individualizado y realizado en centros especializados.

Las opciones terapéuticas en la schwannomatosis asociada a *NF2* incluyen cirugía, tratamientos con bevacizumab²¹ para schwannomas de crecimiento rápido y radioterapia dirigida en casos seleccionados.

En la schwannomatosis no asociada a *NF2*, la cirugía se reserva para schwannomas con dolor intratable o déficits neurológicos. El dolor neuropático, frecuente y debilitante, requiere un abordaje integral guiado por especialistas en manejo del dolor, con apoyo de salud mental para los casos de ansiedad y/o depresión¹⁵.

FUTURO

Es necesario desarrollar líneas de investigación relacionadas con el diagnóstico¹⁷, pronóstico²² y tratamiento de las schwannomatosis²³.

Actualmente, se están desarrollando proyectos de investigación prometedores en terapia génica²⁴ y plataformas de evaluación de tratamientos en modelos celulares y animales.

Un área clara de investigación es el desarrollo de mejores medicamentos para el dolor, el síntoma más importante en la schwannomatosis no asociada a *NF2*.

Del mismo modo, es necesario clarificar la superposición con condiciones alélicas, como el síndrome de Noonan relacionado con *LZTR1*, así como la predisposición a tumores rabdoides y al síndrome de Coffin-Siris con variantes de *SMARCB1*.



An abstract geometric pattern composed of thin black lines and solid black dots of varying sizes. The pattern is concentrated on the left side of the page, creating a sense of depth and complexity. The lines form various shapes, including hexagons and zig-zags, while the dots are scattered throughout, some acting as endpoints for the lines.

CAPÍTULO 3

COMPLEJO DE ESCLEROSIS TUBEROSA

Dra. Ana Beatriz Sánchez Heras

Servicio de Oncología Médica.

Hospital General Universitario de Elche.

INTRODUCCIÓN

Descripción

El complejo de esclerosis tuberosa (clasificada en la base de datos Orphanet [ORPHA] con el código ORPHA 805, y en la base de datos *Online Mendelian Inheritance in Man* [OMIM] con los números de entrada 191100, 613254) es un síndrome de carácter autosómico dominante, caracterizado por el desarrollo de hamartomas en múltiples localizaciones, como piel, sistema nervioso central, corazón, pulmones y riñones. Se debe a variantes patogénicas y variantes probablemente patogénicas (VP) en los genes *TSC1* y *TSC2*, que codifican para la hamartina (TSC1) y la tuberina (TSC2), respectivamente, encargadas de regular, inhibiendo a la diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR), la vía de la PI3K^{25,26}. Las manifestaciones clínicas (tabla 9) pueden aparecer ya en fase prenatal y neonatal, con progresión hasta la edad adulta. Las más frecuentes son las lesiones cutáneas seguidas de las manifestaciones del sistema nervioso central (principal causa de morbilidad) y renales (principal causa de mortalidad)²⁵⁻²⁸.

Incidencia y prevalencia

Su incidencia es 1/6000-10000 individuos, y afecta por igual a ambos sexos y grupos étnicos. La prevalencia estimada es 6,8-12,4/100000 habitantes^{25,27,28}.

Epidemiología

Se identifican VP en el 75-90 % de los pacientes con manifestaciones de complejo de esclerosis tuberosa, 24% en *TSC1* y 76% en *TSC2*. El 75-80 % se deben a mutaciones *de novo*, más frecuentes en *TSC2*. Ambos genes presentan puntos calientes con mutaciones recurrentes²⁹. Las VP

Tabla 9. Manifestaciones del complejo de esclerosis tuberosa, criterios de estudio genético					
Criterios mayores	Frecuencia presentación (%)	Criterios menores	Frecuencia presentación (%)	Otras	Frecuencia presentación (%)
≥3 manchas cutáneas hipomelánicas de al menos 5 mm	90	Lesiones cutáneas en confeti	58	Cáncer renal	<3
≥3 angiofibromas faciales o placas fibrosas cefálicas	75	Lesiones óseas esclerosas	73	Oncocitoma renal	<1
Placa de <i>shagreen</i>	50	>3 foveas o manchas dentales		AML maligno renal	<1
≥2 fibromas ungueales (20-80 %)	20-80	≥2 fibromas intraorales		Hiperplasia micronodular neumocítica multifocal	40-58
Nódulos subependimarios	80	≥2 quistes renales	20-30	Angiomolipomas extrarrenales	10-15
Displasias corticales múltiples y líneas radiales		Hamartomas extrarrenales		Tumores neuroendocrinos	
SEGA	25	Manchas acrómicas retinianas	34	TAND	
≥2 AML renales	70			Epilepsia	
Rabdomioma cardíaco	50				
LAM	30-40				
Hamartomas retinianos múltiples	34				

AML: angiomolipoma; LAM: linfangioleiomiomatosis pulmonar; SEGA: astrocitoma de células gigantes subependimario; TAND: trastornos neuropsiquiátricos asociados a complejo de esclerosis tuberosa.

truncantes producen fenotipos más graves que las no truncantes, mientras que algunas VP de tipo *missense* se caracterizan por manifestaciones más suaves²⁵. Las VP en *TSC2* muestran manifestaciones más graves de angiomolipomas renales, discapacidad intelectual y epilepsia. También en este gen son más habituales los angiofibromas faciales, los rabdomiomas cardíacos y el cáncer renal, y las mujeres presentan con mayor frecuencia y gravedad linfangioleiomiomatosis pulmonar²⁵⁻²⁷. Algunas grandes deleciones de *TSC2* incluyen o afectan al gen adyacente *PKD1* (responsable de la enfermedad poliquística renal de herencia autosómica dominante), ocasionando el síndrome de genes contiguos *TSC2/PKD1*, con desarrollo de quistes a edad más temprana y acelerada^{25,26}.

METODOLOGÍA

Esta guía se basa principalmente en la última actualización del Grupo Internacional de Consenso del Complejo Esclerosis Tuberosa sobre su diagnóstico, seguimiento y tratamiento²⁸.

ESTUDIO GENÉTICO

Criterios de estudio genético

El diagnóstico clínico se establece cuando la persona presenta dos criterios mayores (excepto angiomiolipoma renal + linfangioleiomiomatosis pulmonar), o un criterio mayor y dos o más menores (tabla 9).

Genes a estudiar y técnicas de estudio

El diagnóstico genético queda establecido cuando en la persona se identifica una VP en heterocigosis en *TSC1* o en *TSC2*. La mayoría son variantes puntuales de tipo *missense*, *nonsense*, *splicing*, y pequeñas deleciones e inserciones. Los grandes reordenamientos son poco frecuentes. Se recomienda el uso de paneles multigénicos que puedan identificar variantes en el número de copias, así como cambios nucleotídicos. Se debe considerar la presencia de mosaicismo ante un resultado no informativo, descrito en un 10-15 % de los casos^{25,26,28,30}, más frecuentes en *TSC2*.

MEDIDAS DE PREVENCIÓN PRIMARIAS Y SECUNDARIAS

Hábitos de vida saludable

Estas personas deben recibir cumplida información para seguir hábitos de vida saludables y acudir a los controles recomendados. Es muy importante evitar la exposición a tabaco y sustancias químicas lesivas pulmonares que puedan empeorar las repercusiones de la linfangioleiomiomatosis pulmonar.

Medidas de reducción del riesgo: quimioprevención

Actualmente no existe ningún agente quimiopreventivo aprobado para la reducción del riesgo de los tumores asociados.

Medidas de reducción del riesgo: cirugía de profilaxis

A día de hoy, no existen cirugías profilácticas recomendadas para la reducción del riesgo de los tumores asociados.

Medidas de diagnóstico precoz

Estos pacientes requieren seguimiento multidisciplinar (Neuropediatría, Pediatría, Neurología, Psicología, Dermatología, Odontología, Oftalmología, Neumología, Nefrología), dada la variedad de manifestaciones y posibles complicaciones. Existen unas recomendaciones consensuadas para su diagnóstico precoz mediante exploraciones clínicas, pruebas de imagen (resonancia magnética,

tomografía computarizada, ortopantomografía, ecocardiografía), electrofisiología (electroencefalografía) y pruebas funcionales respiratorias (tabla 10) y de tratamiento²⁸.

Tabla 10. Medidas de prevención y grados de recomendación		
	Al diagnóstico	Seguimiento
	Asesoramiento genético [III, A]	
SNC	RM de SNC [III, A]	RM de SNC cada 1-3 años en <25 años [III, A]
	Adiestramiento de padres en la identificación precoz de crisis epilépticas y espasmos infantiles [III, A]	Si diagnóstico de SEGA, RM más frecuentes [I, A]
	EEG [III, A]	EEG cada 6 semanas hasta los 12 meses de edad, después cada 3 meses hasta los 24 meses de edad. Posteriormente según necesidad [III, A]
	Valorar inicio de tratamiento antiepiléptico preventivo	
	Evaluación neuropsicológica (TAND- <i>check list</i> versión española) para intervención temprana [III, A]	Evaluación neuropsicológica (TAND- <i>check list</i> versión española) periódica: infancia, preescolar, escuela primaria, adolescencia, adulto y después según necesidad [III, A]
Riñón	RM abdomen basal [III, A]	RM abdomen cada 1-3 años [III, A]
	Control de TA y función renal [III, A]	Control de TA, función renal y proteinuria anual [III, A]
Pulmón	Valorar síntomas y signos respiratorios [III, A]	Valorar síntomas y signos respiratorios [III, A]
	TC tórax en mujeres ≥ 18 años [III, A]	TC tórax en mujeres, y si es negativo repetir si síntomas o cada 5-7 años hasta la menopausia [III, A]
	TC tórax en hombres sintomáticos, y en mujeres sintomáticas <18 años [III, A]	
	Si LAM pruebas respiratorias funcionales [III, A]	Si LAM pruebas respiratorias funcionales periódicas [III, A]
Piel	Examen dermatológico [III, A]	Examen dermatológico anual en niños [III, A]
Dientes	Examen dental [III, A]	Examen dental cada 6 meses en niños [III, A]
		Ortopantomografía a los 7 años [III, A]
Corazón	Ecocardiografía en edad pediátrica, especialmente en menores de 3 años [III, A]	Ecocardiografía cada 1-3 años hasta regresión [III, A]
	ECG [III, A]	
Ojos	Examen oftalmológico [III, A]	Evaluación oftalmológica anual [III, A]
Tumores neuroendocrinos	Hallazgo RM abdomen	Control con técnicas de imagen [III, A]

EEG: electroencefalograma; LAM: linfangioleiomiomatosis pulmonar; RM: resonancia magnética; SEGA: astrocitoma de células gigantes subependimario; SNC: sistema nervioso central; TA: tensión arterial; TAND: trastornos neuropsiquiátricos asociados a complejo de esclerosis tuberosa; TC: tomografía computarizada.

Adaptado de: Northrup H et al. *Pediatr Neurol.* 2021;123:50-66.

ASPECTOS TERAPÉUTICOS EN PACIENTES AFECTOS DE CÁNCER

Se debe considerar el tratamiento antiepiléptico preventivo con vigabatrina u otros antiepilépticos [III, A]. Para el astrocitoma de células gigantes subependimario de gran tamaño, el tratamiento indicado es everolimus 4,5-7 mg/m² [I, A], que también beneficia en caso de epilepsia refractaria. La cirugía mínimamente invasiva o la derivación ventrículo-peritoneal se indican en caso de sangrado o hidrocefalia obstructiva. En presencia de angiomiolipoma renal con riesgo de sangrado (≥ 3 cm), el tratamiento es everolimus 10 mg/día [I, A]. En caso de sangrado agudo, el tratamiento es la embolización, y si no es posible se realizaría nefrectomía parcial, debiendo evitarse la nefrectomía total. En caso de linfangioleiomiomatosis pulmonar, sirolimus 2 mg/día ha demostrado beneficio en pacientes con volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV1) $< 70\%$ [I, A], capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono $< 80\%$, *air trapping* (volumen residual $> 120\%$), desaturación de oxígeno, deterioro rápido de FEV1 > 90 mL/año) o quilotórax [III, A].

Pacientes en tratamiento con everolimus por otras causas también presentan beneficio sobre la linfangioleiomiomatosis pulmonar. Se debe asesorar a las mujeres del riesgo de empeoramiento o desarrollo de linfangioleiomiomatosis pulmonar durante el embarazo con la toma de estrógenos y de doxiciclina. Sirolimus tópico ha mostrado eficacia en angiofibromas faciales. En caso de lesiones dolorosas o antiestéticas, la cirugía es efectiva [III, B]. Para las lesiones de retina que afectan a la visión, hay diferentes opciones como láser, terapia fotodinámica, corticosteroides y fármacos antifactor de crecimiento del endotelio vascular intravítreos, o cirugía. Sirolimus reduce el grosor y diámetro de los hamartomas astrocíticos retinianos de forma prolongada [III, B]²⁸.

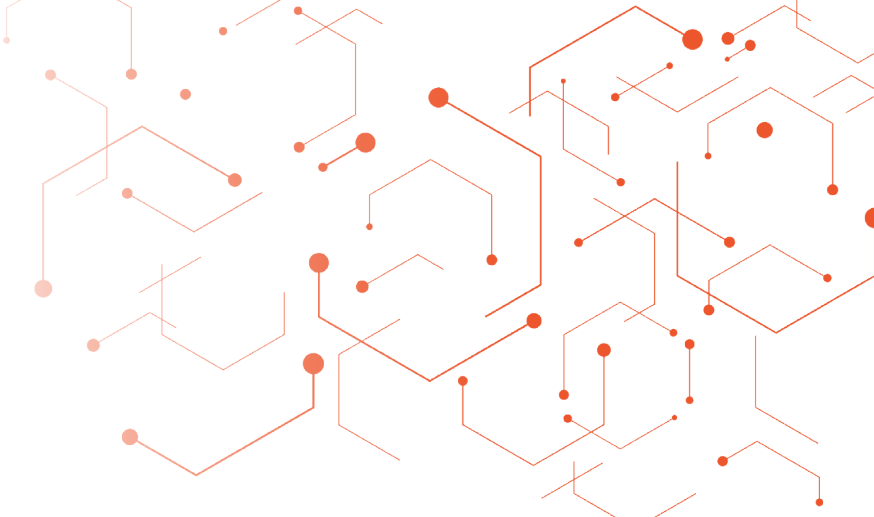
FUTURO

El futuro está enfocado al conocimiento de modelos de patogénesis de las lesiones renales, pulmonares y, especialmente, de las alteraciones de desarrollo de neuronas y células gliales, la sobreactivación de mTORC1, junto con el papel de los inhibidores de mTOR como tratamiento y prevención.

An abstract geometric pattern composed of thin black lines and solid black dots of varying sizes. The pattern is concentrated on the left side of the page, creating a sense of depth and complexity. The lines form various polygons and paths, while the dots act as nodes or endpoints. The background is a solid teal color.

CAPÍTULO 4

SÍNDROME DE GORLIN



Dr. Alejandro Gallego Martínez

Servicio de Oncología Médica.

Clínica Universitaria de Navarra. Madrid.

INTRODUCCIÓN

Descripción

El síndrome de Gorlin, también denominado síndrome de Gorlin-Goltz o síndrome del carcinoma nevoide de células basales (BCNS, por sus siglas en inglés), es un trastorno poco frecuente con herencia autosómica dominante y alta penetrancia.

Incidencia y prevalencia

Su prevalencia se estima en 1 de cada 31 000 a 256 000 personas^{31,32}.

Epidemiología

La mayoría de los casos de BCNS se atribuyen a variantes patogénicas en el gen *PTCH1*, presentes en el 50-70 % de los pacientes que cumplen criterios clínicos. La proteína PTCH1 desempeña un papel crucial en la vía de señalización Sonic Hedgehog, esencial para la regulación del desarrollo embrionario en mamíferos. Con menor frecuencia, también se pueden identificar mutaciones en los genes *SUFU* y *PTCH2*³².

Los pacientes con BCNS tienen un mayor riesgo de desarrollar tanto neoplasias benignas como malignas, así como otras complicaciones, a menudo a una edad temprana.

METODOLOGÍA

Esta revisión se fundamenta principalmente en las guías más recientes para el manejo y tratamiento del BCNS publicadas en el año 2022³². Esta guía es una actualización del primer consenso internacional, publicado en 2011³³.

ESTUDIO GENÉTICO

Criterios de estudio genético

El diagnóstico clínico se estableció utilizando los criterios de Kimonis, revisados por Bree *et al.* en el año 2011^{33,34}. Estos criterios requieren la presencia de dos criterios mayores, o bien de un criterio mayor y dos criterios menores (tabla 11).

Tabla 11. Criterios diagnósticos de síndrome de Gorlin

Criterios mayores	Criterios menores
1. Carcinoma basocelular <20 años o múltiple (histológicamente similar al esporádico) 2. Queratoquiste odontogénico <20 años (no descrito en mutación de <i>SUFU</i>) 3. <i>Pits</i> palmoplantares 4. Calcificación de la hoz del cerebro 5. Meduloblastoma (riesgo aumentado en pacientes con mutaciones en <i>SUFU</i>) 6. Familiar de primer grado con BCNS	1. Anomalías en las costillas 2. Macrocefalia 3. Fisura labial o palatina 4. Fibroma ovárico o cardíaco 5. Quistes linfomesentéricos 6. Anomalías oculares, como hipertelorismo o cataratas congénitas 7. Otras malformaciones esqueléticas, como cuarto metacarpiano corto o cifoescoliosis

BCNS: síndrome del carcinoma nevoide de células basales.

Genes a estudiar y técnicas de estudio

Los genes que se deben estudiar son *PTCH1*, *SUFU* y *PTCH2*. Debido a la alta prevalencia de mutaciones en *PTCH1*, se recomienda realizar un estudio escalonado, comenzando por este gen. Si el resultado no es informativo, puede continuarse con el análisis de *SUFU* y *PTCH2*. Otra alternativa sería utilizar paneles multigénicos que permiten identificar variantes en el número de copias, así como cambios nucleotídicos.

MEDIDAS DE PREVENCIÓN PRIMARIAS Y SECUNDARIAS

Hábitos de vida saludable (tumores asociados)

Cabe destacar que son pacientes particularmente sensibles a la radiación ionizante y suelen desarrollar múltiples carcinomas basocelulares en las áreas irradiadas. Por lo tanto, es crucial minimizar la exposición a la radiación ultravioleta e intentar evitar tanto la radiación terapéutica como la diagnóstica.

Medidas de reducción del riesgo: quimioprevención

Actualmente no existe ningún agente quimiopreventivo aprobado para la reducción del riesgo de los tumores asociados.

Medidas de reducción del riesgo: cirugía de profilaxis

A día de hoy, no existen cirugías profilácticas recomendadas para la reducción del riesgo de los tumores asociados.

Medidas de diagnóstico precoz

El manejo del síndrome debe ser multidisciplinar e incluir exámenes físicos y dermatológicos regulares, así como revisiones dentales, evaluaciones cardíacas y oftalmológicas. En el caso de que el paciente presente alteraciones neurológicas sospechosas o sea portador de mutaciones en el gen *SUFU*, también estaría indicada una resonancia magnética cerebral para descartar un posible meduloblastoma. Para conocer más detalles sobre el seguimiento según la edad, se recomienda consultar las guías publicadas en 2022 por Verkouteren *et al.*³².

ASPECTOS TERAPÉUTICOS EN PACIENTES AFECTOS DE CÁNCER

Para el tratamiento de carcinomas basocelulares localmente avanzados y metastásicos que no son candidatos a terapia local, vismodegib y sonidegib podrían ser buena opción terapéutica^{35,36}, ya que bloquean la activación de la vía de señalización Sonic Hedgehog.

FUTURO

Dado que el BCNS es una enfermedad rara, la colaboración internacional será fundamental en el futuro para profundizar en su conocimiento. La recopilación de datos de pacientes permitirá generar evidencia de alta calidad y establecer con mayor precisión las indicaciones de seguimiento. También será crucial prestar atención a aquellos pacientes que cumplen con los criterios diagnósticos del síndrome de Gorlin, pero que no presentan mutaciones genéticas conocidas. Por todo ello, sería fundamental contar con centros de referencia especializados.

Desde el punto de vista terapéutico, se están desarrollando inhibidores de la vía de señalización Sonic Hedgehog tópicos; sin embargo, aún se requieren más ensayos clínicos para evaluar su eficacia y seguridad.



BIBLIOGRAFÍA

1. Uusitalo E, Leppävirta J, Koffert A, Suominen S, Vahtera J, Vahlberg T, et al. Incidence and mortality of neurofibromatosis: A total population study in Finland. *J Invest Dermatol*. 2015;135(3):904-6.
2. Lee TSJ, Chopra M, Kim RH, Parkin PC, Barnett-Tapia C. Incidence and prevalence of neurofibromatosis type 1 and 2: A systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis*. 2023;18(1):292.
3. Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, Pancza P, Avery RA, Berman Y, et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: An international consensus recommendation. *Genet Med*. 2021;23(8):1506-13.
4. Carton C, Evans DG, Blanco I, Friedrich RE, Ferner RE, Farschtschi S, et al. ERN GENTURIS tumour surveillance guidelines for individuals with neurofibromatosis type 1. *eClinicalMedicine* [Internet]. 2023 [consultado 4 de enero de 2025];56. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(22\)00547-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(22)00547-8/fulltext)
5. Evans DGR, Baser ME, McGaughan J, Sharif S, Howard E, Moran A. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. *J Med Genet*. 2002;39(5):311-4.
6. Hirbe AC, Dehner CA, Dombi E, Eulo V, Gross AM, Sundby T, et al. Contemporary approach to neurofibromatosis type 1-associated malignant peripheral nerve sheath tumors. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2024;44(3):e432242.
7. Seres R, Hameed H, McCabe MG, Russell D, Lee ATJ. The multimodality management of malignant peripheral nerve sheath tumours. *Cancers*. 2024;16(19):3266.
8. Prudner BC, Ball T, Rathore R, Hirbe AC. Diagnosis and management of malignant peripheral nerve sheath tumors: Current practice and future perspectives. *Neurooncol Adv*. 2020;2(Suppl_1):i40-9.
9. Sobczuk P, Teterycz P, Czarnecka AM, Świtaj T, Koseta-Paterczyk H, Kozak K, et al. Systemic treatment for advanced and metastatic malignant peripheral nerve sheath tumors—A sarcoma reference center experience. *J Clin Med*. 2020;9(10):3157.
10. Judson I, Verweij J, Gelderblom H, Hartmann JT, Schöffski P, Blay JY, et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(4):415-23.
11. First-line chemotherapy for malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) versus other histological soft tissue sarcoma subtypes and as a prognostic factor for MPNST: an EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group study. *Ann Oncol*. 2011;22(1):207-14.
12. Home. ClinicalTrials.gov [Internet] [consultado 4 de enero de 2025]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/>
13. Fernández-Rodríguez J, Morales La Madrid A, Gel B, Castañeda Heredia A, Salvador H, Martínez-Iniesta M, et al. Use of patient derived orthotopic xenograft models for real-time therapy guidance in a pediatric sporadic malignant peripheral nerve sheath tumor. *Ther Adv Med Oncol*. 2020;12:1758835920929579.
14. Creus-Bachiller E, Fernández-Rodríguez J, Magallón-Lorenz M, Ortega-Bertrán S, Navas-Rutete S, Romagosa C, et al. Expanding a precision medicine platform for malignant peripheral nerve sheath tumors: New patient-derived orthotopic xenografts, cell lines and tumor entities. *Mol Oncol*. 2024;18(4):895-917.
15. Evans DG, King AT, Bowers NL, Tobi S, Wallace AJ, Perry M, et al. Identifying the deficiencies of current diagnostic criteria for neurofibromatosis 2 using databases of 2777 individuals with molecular testing. *Genet Med*. 2019;21(7):1525-33.
16. Diagnostic criteria for schwannomatosis. *Neurology* [Internet] [consultado 3 de noviembre de 2024]. Disponible en: https://www.neurology.org/doi/10.1212/01.WNL.0000163982.78900.AD?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
17. Plotkin SR, Messiaen L, Legius E, Pancza P, Avery RA, Blakeley JO, et al. Updated diagnostic criteria and nomenclature for neurofibromatosis type 2 and schwannomatosis: An international consensus recommendation. *Genet Med*. 2022;24(9):1967-77.
18. Freier A, Lawson McLean AC, Loeschner D, Rosahl SK, Kruse J. The impact of mental health on health-related quality of life in patients with NF2-related schwannomatosis. *Sci Rep*. 2024;14(1):6934.

19. Evans DG, Mostaccioli S, Pang D, Fadzil O'Connor M, Pittara M, Champollion N, et al. ERN GENTURIS clinical practice guidelines for the diagnosis, treatment, management and surveillance of people with schwannomatosis. *Eur J Hum Genet.* 2022;30(7):812-7.
20. Halliday D, Emmanouil B, Evans DGR. Updated protocol for genetic testing, screening and clinical management of individuals at risk of NF2-related schwannomatosis. *Clin Genet.* 2023;103(5):540-52.
21. Chiranth S, Langer SW, Poulsen HS, Urup T. A systematic review of targeted therapy for vestibular schwannoma in patients with NF2-related schwannomatosis. *Neurooncol Adv.* 2023;5(1):vdad099.
22. Catasús N, García B, Galván-Femenía I, Plana A, Negro A, Rosas 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(7):678-86.
23. Cumpston EC, Rhodes SD, Yates CW. Advances in targeted therapy for neurofibromatosis type 2 (NF2)-associated vestibular schwannomas. *Curr Oncol Rep.* 2023;25(5):531-7.
24. Catasús N, Rosas I, Bonache S, Negro A, Torres-Martín M, Plana-Pla A, et al. Antisense oligonucleotides targeting exon 11 are able to partially rescue the NF2-related schwannomatosis phenotype in vitro. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2022;30:493-505.
25. Northrup H, Koenig MK, Pearson DA, Au KS. Tuberous sclerosis complex. En: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editores. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [consultado 4 de enero de 2025]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1220/>
26. Man A, Di Scipio M, Grewal S, Suk Y, Trinari E, Ejaz R, et al. The genetics of tuberous sclerosis complex and related mTORopathies: Current understanding and future directions. *Genes.* 2024;15(3):332.
27. Protocolos diagnósticos y terapéuticos de Neurología Pediátrica. Asociación Española de Pediatría [Internet] [consultado 8 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.aeped.es/documentos/protocolos-diagnosticos-y-terapeuticos-neurologia-pediatrica>
28. Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, Bissler J, Darling TN, Vries PJ de, et al. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatr Neurol.* 2021;123:50-66.
29. Mekahli D, Müller RU, Marlais M, Wlodkowski T, Haeberle S, De Argumedo ML, et al. Clinical practice recommendations for kidney involvement in tuberous sclerosis complex: A consensus statement by the ERKNet Working Group for Autosomal Dominant Structural Kidney Disorders and the ERA Genes & Kidney Working Group. *Nat Rev Nephrol.* 2024;20(6):402-20.
30. Klonowska K, Giannikou K, Grevelink JM, Boeszoermenyi B, Thorner AR, Herbert ZT, et al. Comprehensive genetic and phenotype analysis of 95 individuals with mosaic tuberous sclerosis complex. *Am J Hum Genet.* 2023;110(6):979-88.
31. Gorlin RJ, Goltz RW. Multiple nevoid basal-cell epithelioma, jaw cysts and bifid rib. *N Engl J Med.* 1960;262(18):908-12.
32. Verkouteren BJA, Cosgun B, Reinders MGHC, Kessler PAWK, Vermeulen RJ, Klaassens M, et al. A guideline for the clinical management of basal cell naevus syndrome (Gorlin-Goltz syndrome). *Br J Dermatol.* 2022;186(2):215-26.
33. Bree AF, Shah MR, for the BCNS Colloquium Group. Consensus statement from the first international colloquium on basal cell nevus syndrome (BCNS). *Am J Med Genet A.* 2011;155(9):2091-7.
34. Sonic Hedgehog signaling: Alternative splicing and pathogenic role in medulloblastoma - ScienceDirect [Internet] [consultado 4 de enero de 2025]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352304222002847?via%3Dihub>
35. Tang JY, Mackay-Wiggan JM, Aszterbaum M, Yauch RL, Lindgren J, Chang K, et al. Inhibiting the Hedgehog pathway in patients with the basal-cell nevus syndrome. *N Engl J Med.* 2012;366(23):2180-8.
36. Migden MR, Guminski A, Gutzmer R, Dirix L, Lewis KD, Combemale P, et al. Treatment with two different doses of sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): a multicentre, randomised, double-blind phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(6):716-28.

