



Región de Murcia
Consejería de Salud

Dirección General de Planificación,
Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano

SIER



SISTEMA DE INFORMACIÓN
SOBRE ENFERMEDADES RARAS
DE LA REGIÓN DE MURCIA

IER - 2102

**Informe breve sobre
Enfermedades Raras**

Neurofibromatosis tipo 2

Mayo 2021

Puede acceder a información relacionada en www.murciasalud.es/sier.
Si desea suscribirse a otros documentos de la serie, solicítelo por
correo electrónico a sier@listas.carm.es.



Neurofibromatosis tipo 2. Informe sobre Enfermedades Raras, IER 2102.

FUENTES DE INFORMACIÓN:

Sección de Genética Médica. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario Virgen Arrixaca.
Registro Regional del CMBD. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria. Dirección General de Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano. Consejería de Salud. Murcia.
Registro de derivación de pacientes a otras Comunidades Autónomas. Servicio Murciano de Salud.
Bases de datos de discapacidad y dependencia. Instituto Murciano de Acción Social (IMAS).

EDITA:

SIERrm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria. Dirección General de Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano. Consejería de Salud. Región de Murcia.
sier@listas.carm.es

CITA RECOMENDADA:

Neurofibromatosis tipo 2. Informe sobre Enfermedades Raras, IER 2102. Sistema de Información sobre Enfermedades Raras de la Región de Murcia (SIERrm). Murcia: Consejería de Salud; 2021.

AGRADECIMIENTOS:

A los profesionales que han aportado, directamente o a través de las diferentes fuentes de información, los datos necesarios para la elaboración de este documento técnico.

© Se permite la reproducción parcial o total, siempre que se indique la fuente.
Antes de imprimir este documento, piense si es necesario. Puede imprimirse en blanco y negro.



Resumen

Introducción: La Neurofibromatosis tipo 2 (NF2) (ORPHA: 637; OMIM #101000) es una enfermedad genética rara causado por una mutación en el gen *NF2* que codifica para la proteína merlina, también llamada schwannomina o neurofibromina 2. Su prevalencia estimada es de 1 caso por cada 60.000 habitantes y sus manifestaciones clínicas se derivan del desarrollo de tumores, generalmente benignos, que asocia esta patología. El objetivo de este estudio es estimar la prevalencia de afectados por esta enfermedad en la Región de Murcia (RM) y conocer sus principales características demográficas, clínicas, así como el grado de discapacidad y dependencia.

Métodos: Se realiza un estudio descriptivo a partir de los datos del Sistema de Información sobre Enfermedades Raras de la Región de Murcia (SIERrm). La población de estudio comprende las personas registradas en el SIERrm con un diagnóstico confirmado de Neurofibromatosis tipo 2 (código 237.72 de la Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª Revisión Modificación Clínica o código Q85.02 de la CIE10-ES) a 31 de diciembre del año 2019. Se excluyen del estudio aquellos que a esta fecha hayan fallecido o no residan en la RM. Se revisa la historia clínica electrónica de los pacientes para la confirmación del diagnóstico y completar la información de las variables de interés.

Resultados: El número de personas registradas en el SIERrm con un diagnóstico confirmado de NF2 es de 12 (tasa de prevalencia de 0,79 casos por 100.000 habitantes), de los cuales el 66,7% son mujeres. La edad media de todos los pacientes es de 49,8 años y en el momento de la detección de la enfermedad de 35,3 años. Se obtuvo información genética en el 41,6% de los casos (n=5), correspondiéndose todos ellos a mutación en mosaico. Los tumores más frecuentes son los schwannomas vestibulares (en el 100% de los casos), seguido por los meningiomas (58,3%), siendo la manifestación clínica más común la hipoacusia (66,7%). Por último, el 75,0% de los casos analizados tienen reconocida la situación de discapacidad y el 16,7% algún grado de dependencia.



Contenido

1. Introducción.....	1
2. Metodología	2
3. Resultados.....	3
3.1. Prevalencia. Análisis por sexo y edad.	3
3.2. Antecedentes familiares e información genética.	3
3.3. Manifestaciones clínicas más frecuentes.	3
3.4. Grado de discapacidad y dependencia reconocida.	4
3.5. Fuentes de información.	5
4. Discusión	7
5. Bibliografía	8

Abreviaturas

CIE9-MC: Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª Revisión Modificación Clínica

CIE10-ES: Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª Revisión, Modificación Clínica. Edición Española. 2ª edición

CREM: Centro Regional de Estadística de Murcia

DE: Desviación Estándar

ER: Enfermedad/es Rara/s

NF2: Neurofibromatosis tipo 2

RM: Región de Murcia

SIERrm: Sistema de Información sobre Enfermedades Raras de la Región de Murcia



1. Introducción

La neurofibromatosis tipo 2 (NF2) (ORPHA 637; OMIM #101000) es una enfermedad rara de base genética que afecta principalmente al sistema nervioso central y periférico con el desarrollo de tumores generalmente benignos¹⁻⁷.

Esta enfermedad se produce por alteraciones en el gen *NF2* localizado en el cromosoma 22, lo que ocasiona pérdida de la función supresora tumoral de la proteína que codifica, la merlina, también denominada neurofibromina 2 o schwannomina²⁻⁹. El patrón de herencia de la NF2 es autosómica dominante, no obstante, cabe señalar que alrededor de la mitad de los pacientes presentan mutaciones espontáneas o de *novo*, por lo que carecen de antecedentes familiares previos de la enfermedad, y una tercera parte se corresponden con alteraciones en mosaico^{1-6,10,11}.

Respecto a su incidencia, se estima alrededor de 1 caso por cada 25.000-40.000 nacidos, con una prevalencia de 1 afectado por cada 60.000 habitantes, sin diferencias según sexo o raza^{1-3,5-8,10,11}.

El tipo de tumor más frecuente entre los afectados lo constituyen los schwannomas vestibulares, presentes en más del 90% de los casos, pudiendo desarrollarse también schwannomas de otros nervios craneales, espinales y periféricos, meningiomas (alrededor de la mitad de los pacientes), u otros tumores del SNC como ependimomas o astrocitomas^{1-7,11}.

Respecto a la edad de inicio de síntomas, suele situarse alrededor de la segunda y tercera década de la vida, siendo la pérdida de audición consecuencia de los schwannomas vestibulares uno de los primeros síntomas en la mayoría de los pacientes^{1,4-7,10,11}. No obstante, cabe tener en cuenta que la clínica de debut en adultos difiere a la que suele presentarse en la edad pediátrica^{2,6,7,11}. Otras complicaciones que pueden aparecer en el trascurso de la enfermedad son la parálisis facial, la agudeza visual reducida y cataratas, el tinnitus, o los problemas de equilibrio, entre otros^{1-8,10,11}.

El diagnóstico de NF2 se establece mediante una serie de hallazgos clínicos y de neuroimagen que se incluyen entre los criterios diagnósticos consensuados, siendo también importante la identificación de la mutación patógena en el gen *NF2* a partir de pruebas genéticas moleculares. Además, actualmente también es posible la detección prenatal y pre-implantacional de la enfermedad^{1,2,5,6,11-13}.

Respecto al manejo de esta afección, debe llevarse a cabo por parte de un equipo multidisciplinar debido a la complejidad y múltiples lesiones que asocia este trastorno^{2,3,6}.

Por último, es importante destacar la alta morbilidad y disminución de la calidad de vida de los afectados por esta enfermedad, existiendo factores de peor pronóstico como la edad temprana al inicio de síntomas o la localización y/o número de meningiomas al diagnóstico. A pesar de ello, la supervivencia se ha visto incrementada en los últimos años por factores como un diagnóstico más temprano y/o un mejor tratamiento en centros especializados de los pacientes^{1,2,5-7,14}.

Este informe tiene como objetivo conocer la prevalencia y principales características demográficas y genéticas de aquellas personas diagnosticadas de NF2 en la RM, así como la discapacidad y dependencia reconocida a partir de los datos del Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Región de Murcia (SIERrm).



2. Metodología

Fecha de estudio / fecha de prevalencia: 31/12/2019

Población de estudio: Personas registradas en el SIERRm con un diagnóstico confirmado de Neurofibromatosis tipo 2 (código 237.72 de la Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª Revisión Modificación Clínica -CIE9MC-, código Q85.02 de la 10ª revisión en Español-CIE10-ES-, ORPHA 637, OMIM #101000, SNOMED 92503002), y cuya fecha de detección de la enfermedad sea igual o anterior al 31 de diciembre del 2019.

Criterios de exclusión: Personas fallecidas o no residentes en la RM en la fecha de estudio.

Funcionamiento del SIERRm: Constituye un registro de base poblacional sobre enfermedades raras (ER) en la RM. Entre sus objetivos está estimar la magnitud de personas con alguna de estas enfermedades, su distribución espacio-temporal, así como conocer el impacto que tienen en su calidad de vida.

Para la detección de casos sospechosos, el SIERRm cuenta con cerca de 50 fuentes de información y un listado de códigos de la CIE9-MC (hasta el año 2016) y su equivalencia de códigos CIE10-ES (a partir del 1 de enero de 2016). Las fuentes que aportan información específicamente para este análisis se recogen en el apartado de resultados.

Tras la incorporación de los casos sospechosos, éstos se someten a un proceso de validación a partir de la revisión de la historia clínica electrónica del paciente, en el que la ER puede ser descartada o confirmada. Para este informe, la revisión de la historia clínica permitió tanto la confirmación del diagnóstico como completar algunas de las variables de análisis.

Variables de análisis: Sexo, edad (en el momento de la detección de la enfermedad y a 31 de diciembre de 2019), país de nacimiento, antecedentes familiares de la enfermedad, alteración genética implicada, manifestaciones clínicas hasta la fecha de prevalencia, y porcentaje y grado de discapacidad y dependencia reconocida a la fecha de estudio.

Discapacidad y dependencia: Consideramos discapacidad reconocida cuando la valoración efectuada alcanza un resultado igual o superior al 33%^{15,16}, diferenciando entre grado 3 (del 33% al 64%), grado 4 (entre el 65% y el 74%) y grado 5 (\geq al 75%). Para la dependencia, se considera reconocida dicha situación cuando el resultado de la valoración es de grado 1 (dependencia moderada), grado 2 (dependencia severa), o grado 3 (gran dependencia)¹⁷.

Análisis estadístico: Las diferencias de promedios de variables numéricas continuas se evalúan con la prueba U de Mann-Whitney, considerándose significativa una $p < 0.05$. Para el cálculo de las tasas de prevalencia por 100.000 se ha utilizado la población a 1 de enero de 2020 del Padrón Municipal de Habitantes, publicado por el Centro Regional de Estadística de Murcia (CREM)¹⁸. Para los análisis se emplea el paquete estadístico SPSS versión 25.0 (IBM Corporation, Armonk, Nueva York, EE.UU.).

3. Resultados

3.1. Prevalencia. Análisis por sexo y edad.

El número de afectados por NF2 vivos y residentes en la Región a fecha de prevalencia es de 12, lo que supone una tasa de 0,79 casos por 100.000 habitantes. De ellos, el 66,7% son mujeres, y en el 83,3% de todos los afectados el país de nacimiento es España (Tabla 1).

La media de edad de los pacientes es de 49,8 años, 51,0 en hombres y 49,2 años en mujeres, sin diferencias significativas entre ambos ($p=0,88$). En el momento de la detección de la enfermedad fue de 35,3 años (tabla 1), 32,5 años en hombres y 36,7 en mujeres, sin diferencias significativas ($p=0,75$).

Tabla 1. Características de las personas con diagnóstico de Neurofibromatosis tipo 2. Región de Murcia, 2019.

	Mujeres	Hombres	Total
Nº de casos (%)	8 (66,7)	4 (33,3)	12 (100,0)
Tasa prevalencia*	1,06	0,53	0,79
País nacimiento España (%)	7 (87,5)	3 (75,0)	10 (83,3)
Edad (años) a la detección			
Media \pm DE	36,7 \pm 18,6	32,5 \pm 25,4	35,3 \pm 20,0
Mediana (25-75)	33,0 (21,0-55,5)	37,0 (6,5-54,0)	33,0 (20,0-54,0)
Edad (años) a 31/12/2019			
Media \pm DE	49,2 \pm 15,6	51,0 \pm 23,6	49,8 \pm 17,5
Mediana (25-75)	49,0 (33,5-65,0)	43,0 (34,0-76,0)	48,5 (34,0-65,0)

*Casos/100.000 hombres

DE = Desviación estándar; 25-75=Percentil 25-75.

Fuente: SIERrm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria

3.2. Antecedentes familiares e información genética.

No existe constancia de historia familiar de NF2 en ninguna de las personas incluidas en el análisis. Además, se obtuvo información genética en el 41,6% de los casos ($n=5$), constituyendo todas ellas mutaciones en mosaico.

3.3. Manifestaciones clínicas más frecuentes.

El tipo de tumor que se observó con mayor frecuencia en las personas estudiadas consistió en schwannomas vestibulares, registrados en la totalidad de los pacientes hasta la fecha de prevalencia. En el 75,0% de los casos eran bilaterales y en el 25,0% restante unilaterales (Tabla 2).

Los siguientes tumores más comunes lo constituyen los meningiomas, en el 58,3% de los afectados (n=7). Otros tumores detectados son los schwannomas con localización distinta al VIII par craneal (50,0%) o los astrocitomas (8,3%) (Tabla 2).

Tabla 2. Tumores más frecuentes en las personas con Neurofibromatosis tipo 2. Región de Murcia, 2019.

Tipo de tumor	Población afectada N (%)
Schwannomas vestibulares	12 (100)
Bilaterales	9 (75,0)
Unilaterales	3 (25,0)
Meningiomas	7 (58,3)
Schwannomas (otras localizaciones)	6 (50,0)
Astrocitomas	1 (8,3)

Fuente: Historia clínica electrónica y SIERrm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria

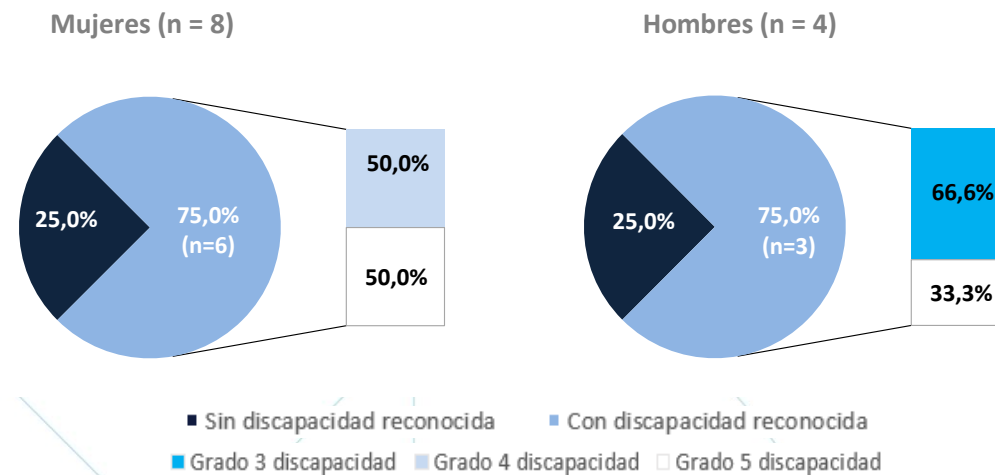
Entre las manifestaciones más frecuentes de los pacientes hasta la fecha de prevalencia se encuentra la hipoacusia, ya sea moderada o severa/sordera en el 66,7% de los casos (n=8), la parálisis facial en el 50,0% de las personas (n=6), y la catarata o alteración de la agudeza visual en el 33,3% (n=4) de los pacientes. Las manchas café con leche fueron registradas en el 25% de los casos (n=3). Otras manifestaciones clínicas consistieron en tinnitus o alteración de la estabilidad (16,7%).

Cabe tener en cuenta que algunas de las cifras presentadas pueden estar infraestimadas según la disponibilidad de dicha información en la historia clínica electrónica del paciente. Además, la frecuencia con la que se presentan las diferentes manifestaciones varía según aspectos como el tiempo de evolución de la enfermedad, el cual es variable entre las personas incluidas en el análisis.

3.4. Grado de discapacidad y dependencia reconocida.

Del total de casos estudiados, el 75,0% tienen reconocimiento oficial de discapacidad. De ellos, el 22,2% presentan un grado 3 (entre el 33-64%), el 33,3% un grado 4 (entre el 65-74%) y el 44,4% el grado 5 o máximo de discapacidad ($\geq 75\%$). Tal como muestra la figura 1, la proporción de personas con discapacidad reconocida es igual en ambos sexos, aunque el porcentaje de grados mayores (4 y 5) es mayor en las mujeres respecto a los hombres.

Figura 1. Porcentaje de personas con diagnóstico de Neurofibromatosis tipo 2 con discapacidad reconocida y grado según sexo. Región de Murcia, 2019.



Fuente: SIERrm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria.

Respecto a la situación de dependencia, el 16,7% (n=2) disponen de reconocimiento oficial, correspondiéndose ambos con un grado 2 o dependencia severa.

Para la correcta interpretación de los datos expuestos en este apartado cabe tener en cuenta el hecho de que a la fecha de prevalencia la evolución de la enfermedad es diferente entre los pacientes. De igual manera, hay que tener cautela con la interpretación de los datos dado el reducido tamaño de la población estudiada. Además, en este trabajo no se ha discriminado en qué medida el grado de discapacidad y dependencia reconocida es atribuible a la ER a estudio.

3.5. Fuentes de información.

Las principales fuentes que aportan información sobre Neurofibromatosis tipo 2 se muestran en la tabla 3. Hay que señalar que un mismo caso puede ser notificado por varias fuentes (tabla 4), así como que existen otras que, aunque facilitan información de interés tales como el grado de discapacidad o bien ayudan en la validación (historia clínica electrónica), no incorporan casos sospechosos al registro.



Tabla 3. Aportación de casos por fuentes de información. Región de Murcia, 2019.

Fuente de información	Número de casos
Sección de Genética Médica (SGM). Servicio de Pediatría. HCUVA	7
Registro del Conjunto Mínimo Básico de Datos Hospitalarios (CMBD)	7
Registro de derivación de pacientes a otras CCAA	4
Base de datos de Personas con Dependencia Región de Murcia (BDPD)*	2
Base de datos de Personas con Discapacidad Región de Murcia	No incorpora casos, aporta discapacidad
Historia clínica electrónica	No incorpora casos, aporta información clínica

*Incorpora casos y aporta información sobre dependencia reconocida.

Fuente: SIERrm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria

El 58,3% de los casos se han aportado por más de una fuente de información, mientras que 5 de las personas estudiadas se han incorporado por una sola de ellas (tabla 4).

Tabla 4. Aportación de casos por combinaciones de fuentes de información. Región de Murcia, 2019.

Nº de fuentes (Nº casos)	Nombre de la fuente de información (FI)	Nº de personas
1 (5 casos)	Sección de Genética Médica (SGM). Servicio de Pediatría. HCUVA	3
	Registro del Conjunto Mínimo Básico de Datos Hospitalarios (CMBD)	2
2 (6 casos)	SGM y CMBD	2
	SGM y Registro de derivación de pacientes a otras CCAA	2
	CMBD y Registro de derivación de pacientes a otras CCAA	1
3 (1 casos)	CMBD y BDPD	1
	CMBD, Registro de derivación de pacientes a otras CCAA y BDPD	1

Fuente: SIERrm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria



4. Discusión

Este informe tiene como finalidad ofrecer información sobre la situación de la NF tipo 2 en la RM, aportando una descripción de las principales características y una aproximación a la calidad de vida de los afectados a partir de un registro de base poblacional como es el SIERrm.

Respecto a la prevalencia de la enfermedad, diferentes autores informan de un posible aumento de ésta en los últimos años por la mejora en su diagnóstico y tratamiento. En el presente trabajo se obtuvo una tasa de 0,79 casos por 100.000 habitantes, algo inferior a lo referido por estudios previos (1:60.000)^{2,5,7,11,19}, aunque muy próximo a otros que la sitúan alrededor de 1 afectado por cada 100.000 personas⁶ y superior a lo reportadas por estudios estatales que informan de 0,36 y 0,17 casos por 100.000 habitantes²⁰.

La edad media a la detección de la enfermedad fue de 35,3 años, próxima a la descrita por la bibliografía previa²¹. De hecho, cabe tener en cuenta como, pese a que la edad más común de aparición de los primeros síntomas coincide con el comienzo de la vida adulta, puede darse desde los primeros años de vida hasta edades más avanzadas^{7,11}.

En relación con la información genética, en ninguno de los pacientes estudiados se pudo comprobar la existencia de familiares afectados, y en el 41,6% de todos los casos existía constancia de mutaciones en mosaico. Esto último es compatible con la bibliografía existente, en los que se informa que entre el 30-60% de los casos de *novo* pueden ser debidos a mosaicismos^{5,6}.

Por otra parte, la presencia de los schwannomas vestibulares como de los meningiomas es similar a lo indicado en informes previos^{2,3,5,6,11}, así como la frecuencia de manifestaciones tales como la hipoacusia^{6,7,12}. No obstante, otras como la pérdida de agudeza visual, o las manchas café con leche presentaron cifras algo menores a lo descrito con anterioridad^{2,5-7}. Sin embargo, algunas pueden estar infraestimadas según la información disponible en la historia clínica consultada.

Por último, analizar cómo influye la enfermedad en la calidad de vida de los diagnosticados por NF2 fue también uno de los objetivos de este trabajo. Para ello se ha realizado una aproximación a la evaluación de la calidad de vida a partir del grado de discapacidad y dependencia reconocido. Cabe recordar que, aunque los tumores con los que cursa esta enfermedad son generalmente benignos, están asociados con una morbilidad significativa^{2,3,14}.

Según nuestros datos, el 75,0% de los pacientes estudiados tiene reconocimiento oficial de discapacidad, muy superior al 6,8% para población general a nivel nacional, o del 10,9% de la región en la última fecha para la que se dispone de esta información¹⁶. De igual manera, la cifra de dependencia en este informe (16,7%), es mayor a las publicadas tanto a nivel regional como estatal, alrededor del 2% en ambos casos²².

Cabe señalar como, pese a que se observaron pequeñas diferencias en los grados de discapacidad reconocida según sexo, conviene interpretar estos datos con cautela dado el reducido tamaño de la población estudiada o que la evolución de la enfermedad en el momento de prevalencia es diferente entre las personas estudiadas.



5. Bibliografía

1. Orphanet: Neurofibromatosis tipo 2. [Internet]. INSERM; [Consultado 17/05/2021]. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=637
2. Evans DG. Neurofibromatosis type 2 (NF2): a clinical and molecular review. *Orphanet J Rare Dis.* 2009;4:16.
3. Bachir S, Shah S, Shapiro S, Koehler A, Mahammedi A, Samy RN, et al. Neurofibromatosis Type 2 (NF2) and the Implications for Vestibular Schwannoma and Meningioma Pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(2):690.
4. Ruggieri M, Praticò AD, Evans DG. Diagnosis, Management, and New Therapeutic Options in Childhood Neurofibromatosis Type 2 and Related Forms. *Semin Pediatr Neurol.* 2015;22(4):240-58.
5. Kresak JL, Walsh M. Neurofibromatosis: A Review of NF1, NF2, and Schwannomatosis. *J Pediatr Genet.* 2016;5(2):98-104.
6. Asthagiri AR, Parry DM, Butman JA, Kim HJ, Tsilou ET, Zhuang Z, et al. Neurofibromatosis type 2. *Lancet.* 2009;373(9679):1974-86.
7. Plana Pla A, Bielsa Marsol I, Carrato Moñino C; en representación del grupo de Centros, Servicios y Unidades de Referencia (CSUR) en Factomatosis. Diagnostic and Prognostic Relevance of the Cutaneous Manifestations of Neurofibromatosis Type 2. *Actas Dermosifiliogr.* 2017;108(7):630-636.
8. Suárez Fernández R, Trasobares L, Medina S, García Rodríguez M. Neurofibromatosis. *Medicina Integral.* 2001;38 (2):64-68.
9. OMIM: Neurofibromina 2. [Internet]. [Consultado 17/05/2021]. Disponible en: <https://www.omim.org/entry/607379?search=nf2&highlight=nf2>
10. Ferner RE. Neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2: a twenty first century perspective. *Lancet Neurol.* 2007; 6(4): 340-51.
11. Evans DG. Neurofibromatosis 2. 1998 Oct 14 [Updated 2018 Mar 15]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.
12. Evans DG, Huson SM, Donnai D, Neary W, Blair V, Newton V, et al. A clinical study of type 2 neurofibromatosis. *Q J Med.* 1992;84(304):603-18.
13. Evans DG, Baser ME, O'Reilly B, Rowe J, Gleeson M, Saeed S, et al. Management of the patient and family with neurofibromatosis 2: a consensus conference statement. *Br J Neurosurg.* 2005; 19(1):5-12.
14. Pérez Grau M, Núria Miró N, José Prades J, Vergés J, Lareo S, Roca-Ribas F. Neurofibromatosis tipo 2. *Acta Otorrinolaringológica Española.* 2010;61(4): 306-311.
15. Real Decreto 1971/1999, de 23 de diciembre, de procedimiento para el reconocimiento, declaración y calificación del grado de discapacidad (BOE nº 22, de 26/01/2000).
16. IMSERSO. Base Estatal de Datos de Personas con Valoración del Grado de Discapacidad (Informe a 31/12/2018). [Internet]. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Madrid. 12 de noviembre de 2020. [Consultado 17/05/2021]. Disponible en: https://www.imserso.es/InterPresent1/groups/imserso/documents/binario/bdepcd_2018.pdf
17. Ley 39/2006, de 14 de diciembre, de Promoción de la Autonomía Personal y Atención a las personas en situación de dependencia (BOE núm. 299, de 15/12/2006).
18. Padrón Municipal de Habitantes 2020 [Internet]. Centro Regional de Estadística de Murcia (CREM). [Consultado 17/05/2021]. Disponible en: https://econet.carm.es/web/crem/inicio/-/crem/sicrem/PU_padron/Indice9.html



19. Prevalencia de las enfermedades raras: Datos bibliográficos, Informes Periódicos de Orphanet. Serie Enfermedades Raras, Enero 2021, Número 1: Prevalencia de las enfermedades raras: Datos bibliográficos. [Consultado 17/05/2021]. Disponible en: [https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/Prevalencia de las enfermedades raras por orden alfabetico.pdf](https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/Prevalencia_de_las_enfermedades_raras_por_orden_alfabetico.pdf)
20. Guerra Jiménez G, Camargo Camacho P, Ramos-Macías A, Morales Angulo C. Neurofibromatosis tipo II y sus manifestaciones en cabeza y cuello: revisión bibliográfica y estudio poblacional en la Comunidad de Cantabria y la provincia de Las Palmas. Acta otorrinolaringológica española. 2014;65(3):148-56.
21. Catasús N, García B, Galvan I, Plana A, Negro A, Rosas I, et al. Revisiting the UK Genetic Severity Score for NF2: a proposal for adding functional information. medRxiv 2020.10.22.20216614.
22. IMSERSO. Análisis explicativo de las estadísticas mensuales del sistema para la autonomía y atención a la dependencia. Situación a 31 de enero de 2019. [Internet]. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid. [Consultado 17/05/2021]. Disponible en: https://www.imserso.es/InterPresent1/groups/imserso/documents/binario/estsisaad_compl201901_31.pdf