

Medizinische Informationen



NEUROFIBROMATOSE



Schweizerische Neurofibromatose-Vereinigung



INHALT

Einführung	
Neurofibromatose 1	1
■ Beschreibung und Illustration der diagnostischen Kriterien	3
■ „Fahrplan“ der diagnostischen Kriterien	7
■ Häufige Begleitsymptome	8
■ Vererbung - Genetik	10
■ Behandlung von NF1	13
■ Ärztliche Kontrollen	14
■ Links	15
Neurofibromatose 2	16

Nomenklatur

Aktuell sind zwei Formen von Neurofibromatose bekannt, nämlich

- **Neurofibromatose 1 (NF1)**
- **Neurofibromatose 2 (NF2).**

Bereits 1882 (und früher) wurden Personen mit Neurofibromatose beschrieben, insbesondere vom deutschen Arzt Daniel Friedrich von Recklinghausen. Die Bezeichnung „von Recklinghausen-Krankheit“ ist überholt. Die Begriffe NF1 und NF2 sind heute vorzuziehen.

Ihre Verwendung bedeutet, dass klar definierte diagnostische Kriterien zugrundeliegen. Aufgrund der Häufigkeit liegt im Folgenden das Schwergewicht auf NF1.

Wieso ist die Beschreibung von NF1 problematisch?

Die unterschiedliche Erscheinungsform der NF1, wie dies zum Teil sogar bei Zwillingen zu beobachten ist, macht eine allgemeine Beschreibung schwierig und problematisch. Bei einzelnen Genträgern ist NF1 lediglich bei genauer Untersuchung nachzuweisen, hat also keine Krankheitsbedeutung, während sie bei anderen Genträgern mit erheblichen Komplikationen einhergehen kann. In der Einzelsituation muss daher unter Umständen „die Gewichtung“ mit einem erfahrenen Arzt* diskutiert werden.

Häufigkeit / Epidemiologie

- NF1 betrifft etwa eine auf 3'500 Personen.
- NF1 kommt bei Frauen und Männern gleich häufig vor.
- NF1 wird weltweit bei allen ethnischen Gruppen (Rassen) beobachtet.

* Arzt steht im folgenden auch für Ärztin

Diagnostische Kriterien

1987 wurden an einer internationalen Konsensus-Konferenz diagnostische Richtlinien erarbeitet. Zu diesem Zeitpunkt war das NF1-Gen noch nicht bekannt, dieses wurde erst 1990 entdeckt. Die Beachtung dieser Kriterien, die auf Befragung, körperlicher Untersuchung und ausnahmsweise ergänzenden bildgebenden Untersuchungen beruhen, gestatten in der Regel die Diagnostik. Aktuell (2010) sind die Resultate von NF1-Gen tests noch nicht als Kriterium anerkannt.

Die Diagnose NF1 wird gestellt, wenn zwei oder mehr der folgenden Kriterien erfüllt sind:

- 6 oder mehr Café-au-Lait Flecken grösser als 5 mm im vorpubertären Alter, grösser als 15 mm nach der Pubertät
- 2 oder mehr Neurofibrome bzw. 1 plexiformes Neurofibrom
- Freckling (sommersprossenartige Pigmentierung) im Achsel- bzw. Leistenbereich
- Sehbahntumor
- 2 oder mehr Irishamartome (auch Lisch-Knötchen genannt)
- Charakteristische Knochenveränderung (wie Keilbeinflügeldysplasie) oder Verbiegung langer Röhrenknochen mit oder ohne Pseudarthrose
- Ein Verwandter ersten Grades (Elternteil, Geschwister, Kind) erfüllt NF1 gemäss diesen Kriterien



Café-au-lait Flecken

Café-au-lait Flecken (Milchkaffee-Flecken) sind bräunliche Pigmentflecken der Haut, sie sind flach (d.h. nicht erhaben). Sie können bereits bei Geburt vorhanden sein, häufig treten sie in den ersten Lebensmonaten auf, um in Grösse und Anzahl noch zuzunehmen. Dieses Symptom der Café-au-lait Flecken entwickelt sich praktisch immer bis zum Schuleintritt, d.h. ein Kind, das bis zum Alter von 5-6 Jahren keine Café-au-lait Flecken aufweist, ist mit grösster Wahrscheinlichkeit nicht von Neurofibromatose betroffen. Café-au-lait Flecken können ästhetisch stören, sind aber harmlos. Die Intensität der Pigmentierung ist abhängig von der Sonnenexposition, d.h. Café-au-lait Flecken können im Sommer dunkler erscheinen als im Winter.



Café-au-lait Fleck bei 7-jährigem Knaben



Café-au-lait Flecken bei 7-jährigem Knaben

Café-au-lait Flecken sind meist am Körper (Stamm) und den Extremitäten lokalisiert, nur ausnahmsweise im Gesicht.

Neurofibrome

Neurofibrome können auftreten als

■ kutane oder

Die *kutanen* Neurofibrome entstehen in der Regel während der Pubertät und können im Erwachsenenalter noch an Zahl zunehmen. Es handelt sich um kleine, vorstehende, gutartige Hauttumörchen, die störend empfunden werden können. Den einzelnen Neurofibromen kommt insofern kein Krankheitswert zu, als sie keinen Hautkrebs bedingen. Die Zahl der kutanen Neurofibrome ist selbst innerhalb derselben Familie sehr variabel und lässt sich nicht voraussagen. Es besteht kein Zusammenhang zwischen der Anzahl dieser Neurofibrome und allfälliger anderer Ausprägungen der NF1. Kutane Neurofibrome können während einer Schwangerschaft an Zahl zunehmen.



Kutane Neurofibrome bei einem älteren Mann

■ plexiforme Neurofibrome

Plexiforme Neurofibrome sind in der Regel bereits bei Geburt oder kurz danach evident. Es handelt sich meist um einzelne, weich anzufühlende und leicht hervorstehende Veränderungen. Die plexiformen Neurofibrome entstehen also im späteren Alter nicht mehr neu, sie können aber im Laufe des Wachstums proportional zum übrigen Körper wachsen, seltener nehmen sie deutlich an Grösse zu. Ausnahmsweise können solche plexiformen Neurofibrome zu verstärktem Wachstum der darunterliegenden Knochen (und damit zu Asymmetrien) und zu vermehrter Pigmentierung und Behaarung der darüberliegenden Haut führen.



Plexiformes Neurofibrom am Schienbein eines 10-jährigen Knaben, seitlich und von oben

Freckling

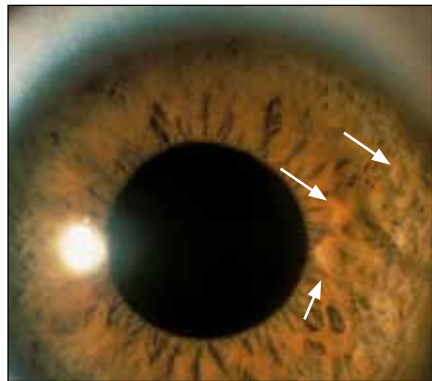
Unter Freckling versteht man Pigmentveränderungen im Sinne von kleinsten Café-au-lait Flecken, das Aussehen erinnert etwas an „Sommersprossen“. Freckling ist charakteristischerweise in der Achselhöhle und in der Leistenengegend lokalisiert, es kommt bei gesunden Personen nicht vor und ist auch bei NF1 nicht konstant vorhanden; es tritt in der Regel erst im Laufe des Schulalters auf. Es hat an sich keinen Krankheitswert, ist jedoch von diagnostischer Bedeutung. Aufgrund der aufgeführten Lokalisationen fällt es ästhetisch kaum ins Gewicht.



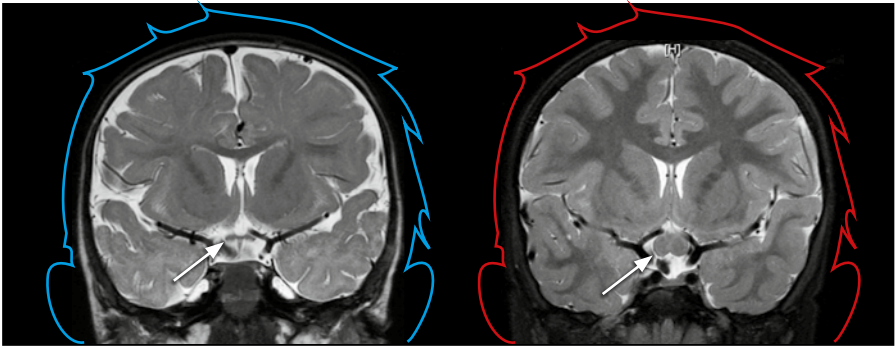
Freckling bei einem Knaben in der Leistenengegend

Irisknötchen

Bei den sogenannten Irisknötchen (nach ihrem Erstbeschreiber auch als Lisch-Knötchen bezeichnet) handelt es sich um gutartige, „wärschenförmige“ Erhebungen auf der Vorderseite der Regenbogenhaut des Auges (also um die Pupille herum angeordnet). Sie treten bei der Mehrzahl der NF1 Betroffenen im Schulalter auf, während sie bei Gesunden nicht vorkommen. Sie stellen damit ein wichtiges diagnostisches Kriterium dar, sind aber für die Betroffenen selber absolut belanglos und harmlos. Irisknötchen sind von bloßem Auge nicht erkennbar, sie müssen mit einer sogenannten Spaltlampe durch einen erfahrenen Augenarzt zuverlässig nachgewiesen werden.



Mehrere sogenannte Irisknötchen (Pfeile) auf der Iris-Vorderseite. Die Pupille ist schwarz abgebildet.



Koronares Schnittbild (Magnet-Resonanz-Image) auf Höhe des Chiasma (=Kreuzung der Sehnerven). Links normale Dimension des Chiasma, rechts deutliche Verdickung infolge Sehbahntumor.

Sehbahntumor

Sehbahntumoren treten bei NF1 (im Vergleich zu Nichtbetroffenen) gehäuft auf, in der Grössenordnung von ca. 15% der Betroffenen. Die überwiegende Mehrzahl dieser histologisch immer gutartigen Tumoren wird „zufällig“ mit einer bildgebenden Untersuchung (MRI, CT) entdeckt und verursacht keine Symptome. Eine Minderzahl dieser Veränderungen führt zu Einbusse der Sehkraft, Schielen usw. Bemerkenswerterweise treten diese Sehbahntumoren in den ersten wenigen Lebensjahren auf, eine Neuentstehung solcher Tumoren nach der Pubertät ist nicht erwiesen.

Knochenveränderungen

Die diagnostischen Knochenveränderungen betreffen lediglich etwa 1% der Betroffenen, abgesehen von der Pseudarthrose des Schienbeins haben sie kaum Auswirkungen.

Pseudarthrose bedeutet fehlendes Zusammenwachsen nach einem Knochenbruch.



Verbiegung des Schienbeins und Pseudarthrose des Wadenbeins (Pfeile) bei 9-jährigem Knaben

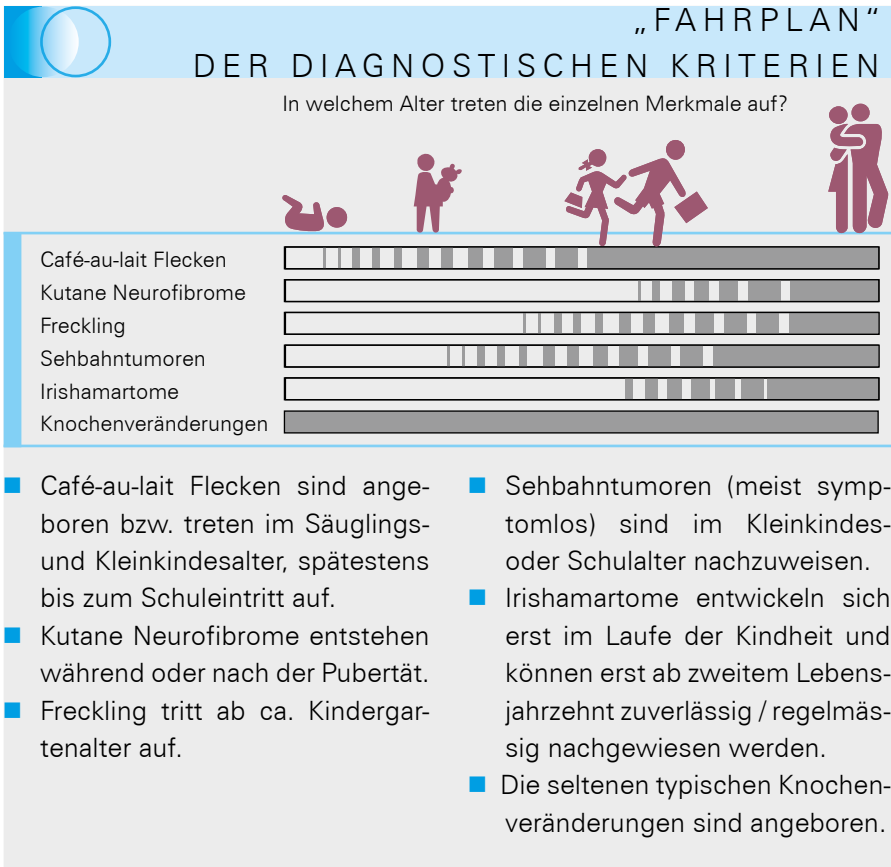
Verwandter ersten Grades mit NF1

Verwandte ersten Grades sind die Eltern, Geschwister oder die eigenen Kinder.

Um dieses Kriterium zu prüfen, ist je nach Situation eine körperliche Untersuchung von Angehörigen durch einen erfahrenen Arzt nötig, um Hinweise für eine NF1 nachzuweisen

oder allfällige Pigmentflecken anderer Ursache abgrenzen zu können.

Wie im Abschnitt über Vererbung ausgeführt wird, ist etwa bei der Hälfte der Betroffenen die NF1 familiär, bei der anderen Hälfte tritt sie sporadisch (also ohne betroffene Verwandte ersten Grades) auf.





Neben den erläuterten diagnostischen Kriterien kommen bei NF1 zusätzliche Begleitsymptome gehäuft vor.

Besonderheiten der Entwicklung von Kindern

Auffälligkeiten der Entwicklung stellen anteilmässig die häufigste Komplikation dar, sie betreffen nahezu die Hälfte der betroffenen Kinder. Kleinkinder mit NF1 sind gehäuft verlangsamt in ihrer motorischen, sprachlichen und emotionalen Entwicklung. Es ist wichtig, diese Abweichungen individuell zu prüfen, um allenfalls entsprechende Fördermassnahmen (wie Physiotherapie, Logopädie, Früherziehung) einzuleiten. In der Schule werden gehäuft (bei ca. 40% der Kinder) Teilleistungsschwächen (Lernstörungen) beobachtet, ebenso wie Schwierigkeiten der Aufmerksamkeit, der Wahrnehmung und der Konzentration. Auch in solchen Situationen ist eine sorgfältige individuelle Standortbestimmung wichtig, um Über- und Unterforderungssituationen zu vermeiden und nach Möglichkeit fördernde Strategien zu eruieren. Es ist wichtig, sekundäre Störungen (z.B. Ausgrenzung, „Schulverleider“) zu vermeiden.

Körpergrösse und Erscheinung

NF1 Betroffene sind im Vergleich zu Nichtbetroffenen statistisch kleiner, andererseits haben sie einen grösseren Kopfumfang. Bei Kleinkindern ist im Rahmen der Muskelhypotonie (d.h. der verminderten Muskelanspannung) häufig der Bauch etwas vorgewölbt und es besteht gehäuft eine leichte Trichterbrust.

Pubertät

Die Pubertät kann verfrüht oder verzögert einsetzen. Bei deutlicher Abweichung von der Norm sollte eine medizinische Abklärung erfolgen.

Epilepsie

Epileptische Anfälle sind im Rahmen der NF1 selten, sie sind im Vergleich zur übrigen Bevölkerung nicht gehäuft zu beobachten.

Skoliose (seitliche Verkrümmung der Wirbelsäule)

Skoliose ist bei NF1 gehäuft (ca. 3%). Dieser Befund ist bei gezielter Untersuchung von Auge sichtbar und kann mit einem Röntgenbild weiter geklärt werden. Die Skoliose kann bis zum Abschluss des Wachstums zunehmen. Je nach individueller Situation und Ausprägung ist eine Behandlung zu diskutieren.

Hypertonie (Bluthochdruck)

Bei NF1 kommt Hypertonie etwas gehäuft vor, weshalb regelmäßige Blutdruckmessungen notwendig sind. Die Hypertonie kann verschiedene Ursachen haben (z.B. Verengung einer Nierenarterie), die je nach individueller Situation eine spezifische Abklärung erfordern.

Hirntumoren

Neben den erwähnten Sehbahntumoren (vgl. Beschreibung der diagnostischen Kriterien) kommen bei NF1 Tumoren des Gehirns und des Rückenmarks statistisch etwas gehäuft vor. Sie betreffen lediglich eine Minorität und sind meist gutartig.



Ausgeprägte Skoliose bei 15-jährigem Knaben

Andere Tumoren

Statistisch kommen bei NF1 (im Vergleich zu gesunden Kontrollen) Tumoren leicht gehäuft vor, insbesondere solche von plexiformen Neurofibromen ausgehend. Neu auftretende Beschwerden bzw. Veränderungen (z.B. Schmerzen, Juckreiz, Schwellung u.a.) erfordern eine entsprechende gezielte medizinische Abklärung.

Allgemeine Vorbemerkung

Die menschlichen Zellen haben in ihrem Zellkern 23 Chromosomenpaare. Diese Chromosomen wurden nummeriert. Die Chromosomen enthalten (chemisch verschlüsselt) die vererbten Eigenschaften. Die Chromosomenpaare werden von den Eltern vererbt, jeweils die eine Hälfte stammt von der Mutter, die andere Hälfte vom Vater.

Die Bedeutung von Gentests

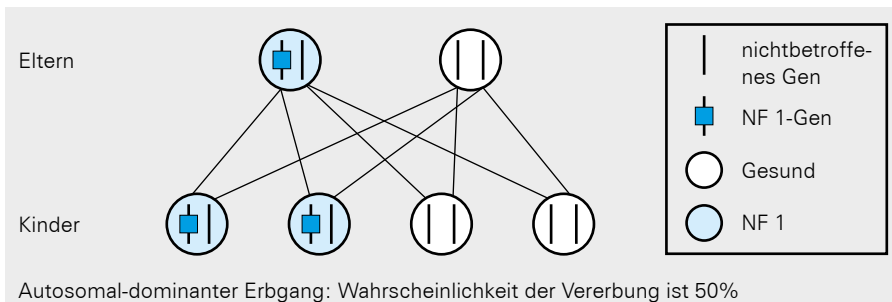
Das für NF1 verantwortliche Gen konnte auf Chromosom 17 lokalisiert werden. Es handelt sich um das grösste menschliche Gen. Dies ist wohl ein wesentlicher Grund, weshalb in diesem Gen Veränderungen (Mutationen) häufig sind. Entsprechend der Dimension und des komplexen Aufbau dieses Gens ist

verständlich, wieso aktuell (2010) aus methodischen Gründen nicht alle Mutationen erfasst werden. Das bedeutet auch, dass ein „negativer Test“ das Vorliegen einer NF1 nicht ausschliesst. Es ist denkbar, dass in Zukunft ein „positiver Test“ (d.h. ein Mutations-Nachweis) als diagnostisches Kriterium eingestuft wird.

Das veränderte (mutierte) NF1-Gen wird dominant vererbt, vergleiche Schema unten.

Familiäre NF 1

Etwa bei der Hälfte der Betroffenen kommt NF1 familiär vor, d.h. ein Elternteil ist von NF betroffen. In einer solchen Situation besteht für den betroffenen Elternteil statistisch ein 50%iges Wiederholungsrisiko, dass Nachkommen ebenfalls von NF1



betroffen sind (50%ige Chance, dass das mutierte NF-Gen auf Chromosom 17 weitergegeben wird).

Nicht-familiäre NF1

Bei ca. 50% der Betroffenen tritt die Mutation im NF1-Gen neu auf, d.h. die Eltern sind nicht betroffen. Personen, die eine Neumutation von NF1 aufweisen, haben ein 50%iges Risiko, ihr betroffenes Chromosom 17 an die Nachkommen weiterzugeben. Gesunde Eltern mit einem durch Neumutation betroffenen NF1 Kind haben ein sehr geringes Risiko, weitere Nachkommen mit NF1 zu bekommen.

Die klinische Untersuchung gestattet keine Unterscheidung in familiäre bzw. nicht-familiäre (sporadische) NF1.

Genetische Beratung

Die Grundlage für eine genetische Beratung von Eltern bzw. Angehörigen setzt entsprechende Kenntnisse über NF1 voraus. Idealerweise sollte die Diagnose durch einen erfahrenen Arzt bestätigt oder ausgeschlossen werden, weil Symptome einerseits mild und damit leicht

übersehbar sein können, andererseits andere Zustände einer Neurofibromatose ähnlich sein können.

Wie verhält sich NF1 innerhalb derselben Familie?

Selbst innerhalb derselben Generation / Familie kann NF1 unterschiedlich verlaufen, entsprechend ist die Beratung und prognostische Einschätzung individuell oft nicht möglich.

Spezielle Situationen

Segmentale NF1

Ausnahmsweise können Symptome der NF1 (Café-au-lait Flecken, Freckling, Neurofibromatose) auf einem Körperteil (wie einem Arm, Abschnitt des Rumpfs), auf ein „Segment“, beschränkt sein.

Ursächlich liegt dann nicht eine NF1 Mutation in allen Zellen ausgehend von einer Mutation in der Keimbahn vor, sondern eine sogenannte somatische Mutation vor, die auf einen Körperabschnitt beschränkt ist. Das Risiko betroffener Nachkommen sollte in einer genetischer Beratung diskutiert werden.

NF1-ähnliche Symptomatik (Legius Syndrom)

2007 haben Legius und Mitarbeiter ein neues Gen (SPRED1) auf Chromosom 15 entdeckt. Mutationen in diesem SPRED1-Gen gehen mit multiplen Café-au-lait Flecken und meist mit Freckling einher, aber nicht mit Irishamartomen, Sehnantumoren oder Haut-Neurofibromen. Die Vererbung ist (wie bei NF1) dominant. Individuell ist die klinische Unterscheidung von Legius-Syndrom und „milder NF1“ evt. nicht möglich. Es ist anzunehmen, dass in naher Zukunft methodische Verbesserungen von Gentests zur Klärung fraglicher Situationen beitragen können.



Die NF1 (als angeborene, vererbte Eigenschaft) kann nicht „geheilt“ werden. Hingegen sind einige der beschriebenen Zusatzsymptome bzw. Komplikationen durchaus einer Behandlung / Beeinflussung zugänglich. Es ist daher wichtig, solche Zusatzsymptome möglichst früh zu erfassen. Die einzelnen Behandlungsschritte richten sich nach der individuellen Situation.

Bewusst wird hier auf detaillierte Behandlungsvorschläge konkreter Symptome oder eventueller Komplikationen verzichtet. Die verschiedenen Möglichkeiten sollten mit einem erfahrenen Arzt individuell diskutiert werden. Wir beschränken uns auf summarische Angaben zu häufigen Befunden.

Kutane Neurofibrome

Störende kutane und unmittelbar unter der Haut liegende Neurofibrome können chirurgisch oder mit (CO₂) Laser entfernt werden.

Plexiforme Neurofibrome

Das Wachstum grösserer Neurofibrome kann nicht (z.B. medikamentös) gebremst werden. Je nach Lokalisation bzw. Ausdehnung ist eine vollständige oder teilweise chirurgische Entfernung zu erwägen.

Skoliose

Je nach Alter, Ausdehnung und Lokalisation (innerhalb der Wirbelsäule) ist eine operative Stabilisierung / Korrektur ratsam / zu diskutieren.

Sehbahntumor

Allfällige Massnahmen müssen individuell getroffen werden. Die meisten Sehbahntumoren beeinflussen die Sehkraft nicht und bedürfen daher keiner Behandlung.



Aufgrund der Variabilität von NF ist es nicht sinnvoll, starre Regeln für Verlaufskontrollen anzugeben. Es scheint aber sinnvoll, in bestimmten Abständen einen „Check-up“ durchzuführen. Die amerikanische NF Foundation schlägt für Erwachsene jährliche Untersuchungen vor.

Bei Kleinkindern, bei denen bereits eine NF bekannt ist, empfehlen wir relativ engmaschige (ca. halbjährliche) Kontrollen, um die Entwicklung zu überprüfen bzw. bei Abweichungen frühzeitig adäquate Fördermassnahmen einzuleiten. Regelmässige Kontrollen der Sehkraft sind wichtig. Abweichungen der Pubertätsentwicklung (vorzeitig bzw. verzögert) sind möglich, sie sollten medizinisch evaluiert werden.

Psychologische Aspekte bei NF1

Literaturangaben und persönliche Eindrücke erfahrener Ärzte lassen den Schluss zu, dass psychologische Probleme bei NF1 gehäuft sind. Dies kann auf einem oder mehreren der folgenden Faktoren beruhen: Vermindertertes Selbstwertgefühl; ungünstige Erfahrungen in Schule, Ausbildung bzw. Berufsleben; Ungewissheit über den weiteren Verlauf bzw. die allfällige Auswirkung von Komplikationen. In solchen Situationen sollte eine Unterstützung z.B. über die NF-Vereinigung und/oder „professionelle Hilfe“ (z.B. psychologische/psychiatrische Begleitung) angestrebt werden.



Zahlreiche Patientenorganisationen verfügen über eine entsprechende Homepage. Diese können direkt oder z.B. via amerikanische NF-Foundation erreicht werden.

- Schweiz:
www.neurofibromatose.ch
 - Deutschland:
www.neurofibromatose.de
www.von-recklinghausen.org
 - Österreich:
www.neurofibromatose.at
 - USA:
Children's Tumor Foundation
www.ctf.org
- Hilfreiche Informationen sind auch einsehbar unter:
- www.understandingnf1.org
(„Understanding NF1: A medical resource about neurofibromatosis 1 for parents, patients and providers“)

Einleitung

Trotz ähnlicher Bezeichnung müssen NF1 und NF2 streng auseinandergehalten werden; es handelt sich genetisch, biologisch und klinisch um zwei völlig verschiedenartige Krankheiten.

Häufigkeit

1 : 40'000 Personen ist von NF2 betroffen.

Genetik

NF2 wird durch Genmutationen auf Chromosom 22 (22q12) verursacht. Je nach Art / Ausprägung der Mutation können mildere oder stärkere Krankheitssymptome entstehen. Die Genmutation wird dominant vererbt, sie entsteht schätzungsweise bei 60% der Betroffenen neu, während ca. 40% der Betroffenen eine positive Familienanamnese aufweisen.

Diagnostische Kriterien

Eine NF2 liegt nach klinischen diagnostischen Kriterien vor, wenn eines der folgenden erfüllt ist:

- A Bilaterale (beidseitige) Vestibularis Schwannome*
- B Ein Verwandter ersten Grades mit gesicherter Diagnose NF2 und einseitigem Vestibularis Schwannom oder zwei der folgenden Befunde: Meningeom, Schwannom, Gliom, Neurofibrom, juvenile posteriore subkapsuläre Linsentrübung des Auges
- C Einseitiges Vestibularis Schwannom und zwei der folgenden Befunde: Meningeom, Schwannom, Gliom, Neurofibrom, juvenile posteriore subkapsuläre Linsentrübung des Auges
- D Multiple (zwei oder mehr) Meningeome und einseitiges Vestibularis Schwannom oder zwei der folgenden Befunde: Gliom, Schwannom, Neurofibrom, juvenile posteriore subkapsuläre Linsentrübung des Auges

* Vestibularis Schwannom ist die korrekte Bezeichnung im Hinblick auf die Histologie und die Topografie dieser gutartigen Tumoren. In der Literatur wird dafür häufig (gleichwertig) der Begriff „Akustikusneurinom“ gebraucht.

Der Vergleich der diagnostischen Kriterien von NF1 und NF2 zeigt, dass NF2 die Haut praktisch nicht betrifft, auch die Sehbahn primär nicht tangiert, hingegen Gehör und Gleichgewichtssinn beeinträchtigt.



LINKS ZU NF2

- www.nf2.de
- www.nf2crew.org
- www.nfauk.org
- www.advocurenf2.org

Im Auftrag der SNFV verfasst von
Prof. E. Boltshauser, Kinderspital
Zürich

Layout: Susanne Staubli, Zürich

1. Auflage: 1'000 Ex. Juli 2005

2. Auflage: 1'000 Ex. Jan. 2011

