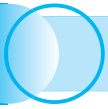


**Medizinische Informationen**

# 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	11
■ Ärztliche Kontrollen	12
■ Links	13
Neurofibromatose 2	14

**Nomenklatur**

Aktuell sind zwei Formen von Neurofibromatose bekannt, nämlich

- **Neurofibromatose 1 (NF 1)**
- **Neurofibromatose 2 (NF 2).**

Diese Begriffe sind heute vorzuziehen. Ihre Verwendung bedeutet, dass klar definierte diagnostische Kriterien zugrundeliegen. Zwar wurden bereits 1882 (und früher) Personen mit Neurofibromatose beschrieben, insbesondere vom deutschen Arzt Daniel Friedrich von Recklinghausen. Die Bezeichnung „von Recklinghausen-Krankheit“ ist überholt.

Aufgrund der Häufigkeit liegt im folgenden das Schwergewicht auf NF 1.

## Wieso ist die Beschreibung von NF 1 problematisch?

Die individuelle Variabilität der NF 1, wie dies zum Teil sogar bei Zwillingen zu beobachten ist, macht eine allgemeine Beschreibung schwierig und problematisch. Bei einzelnen Genträgern ist NF 1 lediglich bei genauer Untersuchung nachzuweisen, hat also keine Krankheitsbe-

deutung, 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

- NF 1 betrifft etwa eine auf 3'500 Personen.
- NF 1 kommt bei Frauen und Männern gleich häufig vor.
- NF 1 wird weltweit bei allen ethnischen Gruppen (Rassen) beobachtet.

## Diagnostische Kriterien

1987 wurden an einer internationalen Konsensus-Konferenz diagnostische Richtlinien erarbeitet, die nach wie vor ihre Gültigkeit haben. Die Beachtung dieser Kriterien, die auf Befragung, körperlicher Untersuchung und ausnahmsweise ergänzenden bildgebenden Untersuchungen beruhen, gestatten die Diagnosestellung. Für diese gibt es also keinen „Labortest“ zum Ausschluss oder Nachweis von NF 1.

Die Diagnose NF 1 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) in 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 NF 1 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, darüber hinaus sind sie harmlos, d.h. sie sind nicht etwa Vorstufen eines Hautkrebses. 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



Kutane Neurofibrome bei einem älteren Mann

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 NF 1. Kutane Neurofibrome können während einer Schwangerschaft an Zahl zunehmen.

■ plexiforme Neurofibrome



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

*Plexiforme* Neurofibrome sind meist 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.

## Freckling

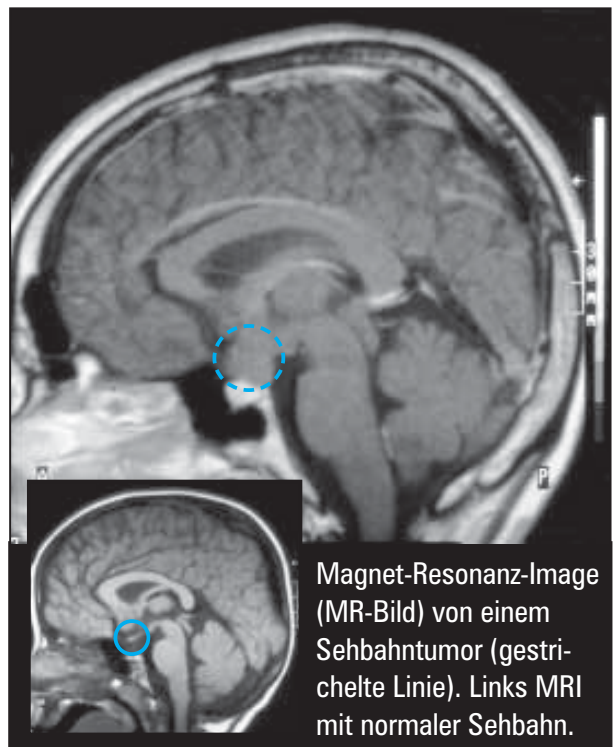
Unter Freckling versteht man Pigmentveränderungen im Sinne von kleinsten Café-au-lait Flecken, das Aussehen erinnert etwas an „Sommersprossen“. Freckling ist charakteristischerweise in der Achselhöhle und in der Leistengegend lokalisiert, es kommt bei gesunden Personen nicht vor und ist auch bei NF 1 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 Leistengegend

## Sehbahntumor

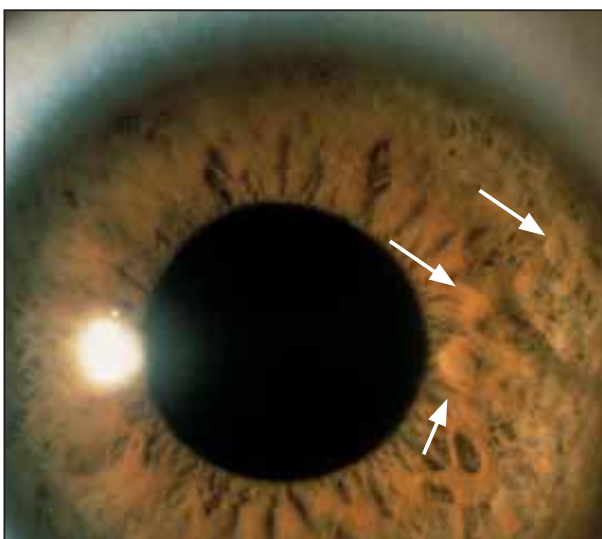
Sehbahntumoren treten bei NF 1 (im Vergleich zu Nichtbetroffenen) gehäuft auf, in der Größenordnung von ca. 15% der Betroffenen. Die überwiegende Mehrzahl dieser histologisch immer gutartigen Tumoren wird „zufällig“ mit einer bildgebenden Untersuchung (MRI, CT) entdeckt und verursacht keine Symptome. 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.



Magnet-Resonanz-Image (MR-Bild) von einem Sehbahntumor (gestrichelte Linie). Links MRI mit normaler Sehbahn.

## 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 NF 1 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.

## 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.



Pseudarthrose bei 9-jährigem Knaben



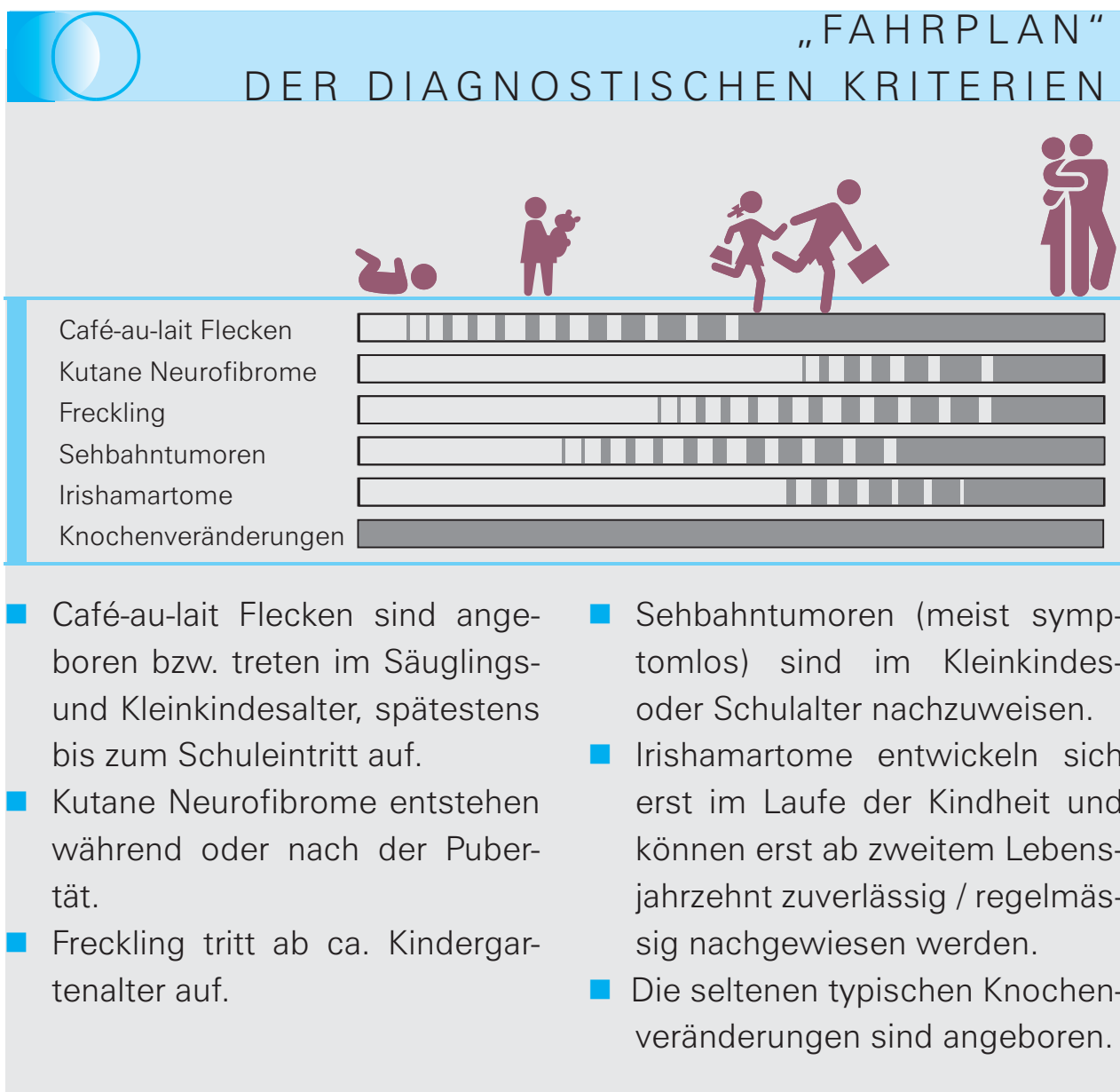
## Verwandter ersten Grades mit NF 1

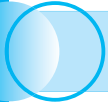
Verwandte ersten Grades sind die Eltern, Geschwister oder die eigenen Kinder.

Um dieses Kriterium zu prüfen, ist je nach Situation eine körperliche Untersuchung von Angehörigen durch einen erfahrenen Arzt nötig, um Hinweise für eine NF 1 nachzuweisen

oder allfällige Pigmentflecken anderer Ursache abgrenzen zu können.

Wie im Abschnitt über Vererbung ausgeführt wird, ist etwa bei der Hälfte der Betroffenen die NF 1 familiär, bei der anderen Hälfte tritt sie sporadisch (also ohne betroffene Verwandte ersten Grades) auf.





Neben den erläuterten diagnostischen Kriterien kommen bei NF 1 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 NF 1 sind gehäuft verlangsamt in ihrer motorischen, sprachlichen und emotionalen Entwicklung. Es ist wichtig, diese Abweichungen individuell zu prüfen, um allenfalls entsprechende Fördermassnahmen einzuleiten. In der Schule werden gehäuft 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 Unterforderungs-Situationen zu vermeiden und nach Möglichkeit fördernde Strategien zu eruieren. Es ist wichtig, sekundäre Störungen (z.B. Ausgrenzung, „Schulverleider“) zu vermeiden.

### **Körpergrösse und Erscheinung**

NF 1 Betroffene sind im Vergleich zu Nichtbetroffenen statistisch kleiner, andererseits haben sie einen grösseren Kopfumfang. Bei Kleinkindern ist im Rahmen der Muskelhypotonie häufig der Bauch etwas vorgewölbt.

### **Skoliose (seitliche Verkrümmung der Wirbelsäule)**

Skoliose ist bei NF 1 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 die Behandlung zu diskutieren.

## **Hypertonie (Bluthochdruck)**

Bei NF 1 scheint Hypertonie etwas gehäuft vorzukommen, weshalb regelmässige Blutdruckmessungen notwendig sind. Die Hypertonie kann verschiedene Ursachen haben, die je nach individueller Situation eine spezifische Abklärung erfordern.

## **Epilepsie**

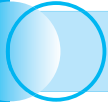
Epileptische Anfälle sind im Rahmen der NF 1 selten, sie sind im Vergleich zur übrigen Bevölkerung nicht gehäuft zu beobachten.

## **Hirntumoren**

Neben den erwähnten Sehbahntumoren (vgl. Beschreibung der diagnostischen Kriterien) kommen bei NF 1 Tumoren des Gehirns und des Rückenmarks statistisch etwas gehäuft vor. Sie betreffen lediglich eine Minorität. Sie sind meist gutartig.

## **Andere Tumoren**

Statistisch kommen bei NF 1 (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 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.

## Das Gen von NF 1

Das für NF 1 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. Die Dimension dieses Gens erklärt auch, wieso „Gentests“ bisher aus methodischen Gründen für diagnostische Zwecke nicht möglich sind.

## Familiäre NF 1

Etwa bei der Hälfte der Betroffenen kommt NF 1 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 NF 1 betroffen sind (50%ige Chance, dass das mutierte NF-Gen auf Chromosom 17 weitergegeben wird).

## Nicht-familiäre NF 1

Bei ca. 50% der Betroffenen tritt die Mutation im NF 1-Gen neu auf, d.h. die Eltern sind nicht betroffen. Personen, die eine Neumutation von NF 1 aufweisen, haben ein 50%iges Risiko, ihr betroffenes Chromosom 17 an die Nachkommen weiterzugeben. Gesunde Eltern mit einem durch Neumutation betroffenen NF 1 Kind haben ein sehr geringes Risiko, weitere Nachkommen mit NF 1 zu bekommen.

Die klinische Untersuchung gestattet keine Unterscheidung in familiäre bzw. nicht-familiäre (sporadische) NF 1.



## Genetische Beratung

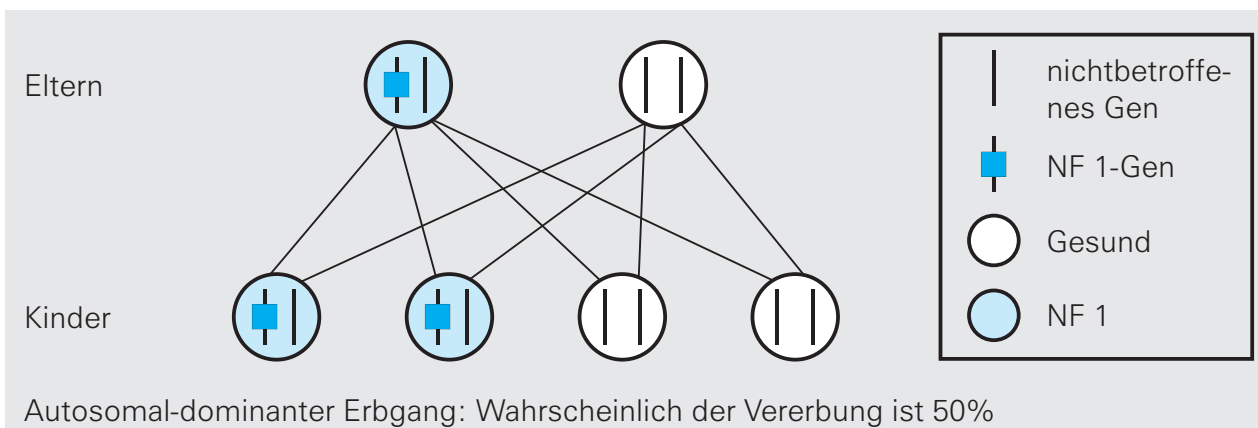
Die Grundlage für eine genetische Beratung von Eltern bzw. Angehörigen setzt entsprechende Kenntnisse über NF 1 voraus. Idealerweise sollte die Diagnose durch einen erfahrenen Arzt bestätigt oder ausgeschlossen werden, weil Symptome einerseits mild und damit leicht übersehbar sein können, andererseits andere Zustände einer Neurofibromatose ähnlich sein können.

### Wie verhält sich NF 1 innerhalb derselben Familie?

Selbst innerhalb der derselben Generation / Familie kann NF 1 unterschiedlich verlaufen, entsprechend ist die Beratung und prognostische Einschätzung individuell oft nicht möglich.

Die NF 1 (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.

Wir verzichten hier bewusst auf Behandlungsvorschläge konkreter Symptome oder Komplikationen. Die verschiedenen Möglichkeiten sollten mit einem erfahrenen Arzt individuell diskutiert werden.





Aufgrund der Variabilität von NF 1 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. jährliche) 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 NF 1**

Literaturangaben und persönliche Eindrücke erfahrener Ärzte lassen den Schluss zu, dass psychologische Probleme bei NF 1 gehäuft sind. Dies kann auf einem oder mehreren der folgenden Faktoren beruhen: Vermindertem 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“ 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](http://www.neurofibromatose.ch)
- Deutschland:  
[www.neurofibromatose.de](http://www.neurofibromatose.de)
- USA:  
[www.nf.org](http://www.nf.org)

Hilfreiche Informationen sind auch einsehbar unter:

- [www.understandingnf1.org](http://www.understandingnf1.org)

(„Understanding NF 1: A medical resource about neurofibromatosis 1 for parents, patients and providers“)

## **Einleitung**

Trotz ähnlicher Bezeichnung müssen NF 1 und NF 2 streng auseinandergehalten werden; es handelt sich genetisch, biologisch und klinisch um zwei völlig verschiedenartige Krankheiten.

## **Häufigkeit**

1 : 40'000 Personen ist von NF 2 betroffen.

## **Genetik**

NF 2 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 NF 2 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 NF 2 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 Schwannome 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 NF 1 und NF 2 zeigt, dass NF 2 die Haut praktisch nicht betrifft, auch die Sehbahn primär nicht tangiert, hingegen Gehör und Gleichgewichtssinn beeinträchtigt.



