

J. Klin. Endokrinol. Stoffw. 2019 · 12:35–37  
<https://doi.org/10.1007/s41969-019-0055-x>  
 Online publiziert: 13. März 2019  
 © Der/die Autor(en) 2019



Sabina Baumgartner-Parzer

Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

# Neurofibromatose Typ 1 (NF1-Gen)

Die Neurofibromatose 1 (OMIM 162200), auch als Morbus Recklinghausen (benannt nach dem deutschen Pathologen Friedrich Daniel von Recklinghausen) bezeichnet, wird den Phakomatosen zugeordnet, einer Gruppe hereditärer Erkrankungen der Haut und des Nervensystems [1, 2]. Neben der NF1 umfasst der oben angeführte Sammelbegriff der Phakomatosen auch die tuberöse Sklerose, die retinozerebelläre Angiomasose (Hippel-Lindau-Syndrom), die enzephalofaziale Angiomasose (Sturge-Weber-Syndrom), die Ataxia teleangiectatica oder das Peutz-Jeghers-Syndrom [3]. Obwohl diese Erkrankungen in einer Gruppe zusammengefasst werden, ist ihnen lediglich gemeinsam, dass sie durch das Auftreten von Hamartomen (in benignen Tumoren resultierende Fehlentwicklungen mit lokalem Gewebeüberschuss) in verschiedenen Organsystemen gekennzeichnet sind und auf Gendefekten beruhen. Letztere sind jedoch auf verschiedenen Genen bzw. Chromosomen lokalisiert. Gemeinsam ist Phakomatosen bzw. neurokutanen Syndromen, dass sich die medizinische Betreuung und Behandlung aufgrund der Manifestation in verschiedensten Organen als sehr komplex darstellt und entsprechende Spezialisten beigezogen werden müssen.

Die ebenfalls autosomal dominant vererbte Neurofibromatose Typ 2 (OMIM 101000) ist durch Hirntumore (Schwannome; Synonym für Neurinome bzw. benigne periphere Nervenscheidentumoren) gekennzeichnet und tritt in verschiedenen klinischen Formen auf. Verursacht wird die Erkrankung durch Mutationen des NF2-Gens, das auf Chromosom 22q12 lokalisiert ist und das Protein Schwannomin kodiert [4, 5].

## Pathophysiologie und klinische Bedeutung

Neurofibromatose 1 wird verursacht durch Mutationen im NF1-Gen [6], das für das Neurofibromin kodiert, ein Protein, das in vielen Geweben, wie z. B. Gehirn, Niere, Milz und Thymus, exprimiert wird. Zur Familie der Guanosin-Triphosphat-Hydrolasen (GTPase) aktivierenden Proteine (GAPs) gehörend, stimuliert es die intrinsische GTPase-Aktivität und ist ein negativer Regulator der Ras-p21-Familie [7]. Ras wiederum aktiviert eine Reihe von Signaltransduktionskaskaden und ist in verschiedenste Prozesse, die Zellwachstum und -differenzierung steuern, involviert. Verliert Neurofibromin durch Mutationen/Deletionen seine Funktion als Tumorsuppressor, resultiert dies in der Entstehung von Neoplasien. Auf diese Weise entstehen auch Neurofibrome aus dem Stützgewebe des peripheren Nervensystems (Schwann-Zellen, Endoneurium), stellen aber in den meisten Fällen benigne Neoplasien mit niedrigem Malignitätsgrad (WHO-Typ I) dar.

## NF1 – Symptomatik und Diagnostik

Die klinische Ausprägung der NF1 ist äußerst unterschiedlich, auch zwischen Betroffenen innerhalb einer Familie. Während milde Formen lediglich mit Hautanomalien (Café-au-lait-Flecken) und wenigen Neurofibromen einhergehen, können in den ersten Lebensjahren selten auch schwerwiegende Komplikationen (Deformation des Gesichts oder der Beckenknochen) auftreten.

Café-au-lait-Flecken (milchkaffeefarbene Hautflecken) sind es auch, die meist als erstes Symptom imponieren. Manchmal sind sie bereits bei der Geburt zu beobachten, meist treten sie erst im Laufe der Kindheit oder noch später auf, ebenso wie während der Pubertät und mit steigendem Alter weitere Krankheitsmerkmale hinzukommen. Für eine klinische NF1-Diagnose [8, 9] sollten mindestens zwei der folgenden Kriterien erfüllt sein:

- 6 oder mehr Café-au-lait-Flecken, die bereits bei der Geburt oder kurz danach zu beobachten sind. Vor der Pubertät weisen diese Flecken einen maximalen Durchmesser von 5 mm auf, nach der Pubertät beträgt der Durchmesser mehr als 15 mm.
- 2 oder mehr Neurofibrome, gutartige Geschwülste bestimmter Nerven- und Bindegewebszellen, die sich auf, in oder unter der Haut und auch in jedem Körperteil bilden können. Manche Patienten entwickeln plexiforme (netzartig wachsende) Neurofibrome.
- Sommersprossenartige Pigmentierung der Achselhöhlen und/oder der Leistengegend („axillary freckling“, „inguinal freckling“).
- Optikusgliom (Tumor am Sehnerv).
- Mindestens 2 Irishamartome (Pigmentanreicherungen auf der Regenbogenhaut des Auges, auch „Lisch-Knötchen“ genannt).
- Typische Knochenveränderungen wie Keilbeindysplasie oder Verdünnung der langen Röhrenknochen mit oder ohne Pseudarthrose (Scheingelenk).
- Verwandter ersten Grades (Elternteil, Geschwister, Kind), bei dem die Diagnose „NF1“ anhand der oben aufgeführten Kriterien gestellt wurde.

Zudem können auch Wirbelsäulenverkrümmungen (Skoliose), Verhaltensstörungen oder epileptische Anfälle beobachtet werden. Lern- und Leistungsstörungen treten bei ca. 50 % der Betroffenen auf [10]. Das Risiko für Gliome, Meningeome oder Phäochromozytome ist erhöht [11, 12]. Die als Lisch-Knötchen bezeichneten Tumoren am Auge können die Sinneswahrnehmung beeinträchtigen, wie sämtliche Neurofibrome, wenn auch großteils gutartig, durch ihre lokale verdrängende Wirkung zu Schmerzen und neurologischen Symptomen wie Wahrnehmungs- und Empfindungsstörungen führen können. Seltener treten auch Vasculopathien auf, die z. B. durch eine Hypertension oder Nierenarterienstenose imponieren können [13].

Bezeichnend für die NF1 ist auch das sogenannte „Klingelknopfphänomen“, das darauf zurückzuführen ist, dass die Neurofibrome einen weichen Knoten bilden, der mit dem Finger eindrückbar ist, so, also ob sich ein Loch darin befinden würde.

Die spinale Neurofibromatose (OMIM 162210) ist eine Sonderform der Neurofibromatose Typ 1 (NF1), bei der die betroffenen Patienten die häufigsten Symptome gar nicht oder nur in reduzierter Ausprägung aufweisen und so auch anhand der oben angeführten Kriterien kaum diagnostizierbar sind [14]. Die Betroffenen weisen primär zahlreiche paraspinale (entlang der Wirbelsäule) benigne Tumoren auf, die vom peripheren Nervensystem ausgehen, manchmal zu neurologischen Störungen wie Schmerzen oder Sensibilitätsausfällen führen, aber auch keine Beschwerden verursachen können und zufällig entdeckt werden.

### Genetische Diagnostik

#### Vererbung und Häufigkeit

Der Vererbungsmodus dieser monogenen Erkrankung (OMIM 162200) ist autosomal dominant, die Penetranz ist vollständig, wenn das Erwachsenenalter erreicht ist. 50 % der pathogenen Varianten treten jedoch de novo auf – d. h. die beim Indexpatienten detektierte pa-

thogene Variante wurde nicht von einem Elternteil vererbt, sondern stellt eine Neumutation dar. Kinder von Trägern einer pathogenen *NF1*-Variante sind mit 50%iger Wahrscheinlichkeit ebenfalls Träger dieser Mutation.

Die Häufigkeit der NF1 wird auf 1:2500–1:3000 geschätzt [2, 6, 15]. Das auf Chromosom 17q11.2 lokalisierte *NF1*-Gen stellt mit über 350 kb eines der größten Gene des Menschen dar, weist mindestens 56 Exons, einige Pseudogene und verschiedene Splice-Varianten auf und kodiert das Protein Neurofibromin (<https://www.uniprot.org/uniprot/P21359#sequences>).

#### Indikationen für eine molekulargenetische *NF1*-Diagnostik

NF1 wird hauptsächlich klinisch diagnostiziert, Hauptzweck des genetischen Tests ist die frühzeitige Diagnose der NF1, um insbesondere bei Kindern das Risiko von Schäden wie z. B. Verlust der Sehkraft zu minimieren.

*NF1-Genotypisierung ist indiziert bei*

- Patienten mit unvollständiger Penetranz der Symptomatik,
- Kindern mit einem schwerwiegenden Tumor (z. B. Optikus-Gliom),
- positiver Familienanamnese in Kombination mit suspekter Symptomatik,
- bei Verdacht auf NF1-Sonderformen wie spinale NF1,
- Differenzialdiagnose zu anderen genetischen Syndromen mit überlappender Symptomatik [16, 17],
- wenn eine pränatale- oder Präimplantationsdiagnostik in Betracht gezogen wird [18].

#### Genetische Beratung und Implikationen bei Verdacht auf NF1

Bevor eine humangenetische Analyse durch einen zuständigen, einschlägigen Facharzt veranlasst und im Labor durchgeführt werden kann, sind die Patienten entsprechend aufzuklären und zu beraten. Diese humangenetische Beratung muss dokumentiert werden, und die Patienten haben der Analyse schriftlich zuzustimmen. Das Ergebnis der genetischen Analyse muss in schriftlicher

Form mitgeteilt und mit einer genetischen Beratung abgeschlossen werden. Die Patienten können die Durchführung der humangenetischen Analyse bzw. die Mitteilung des Ergebnisses zu jedem Zeitpunkt und ohne Angabe von Gründen widerrufen.

#### Nachweis einer *NF1*-Mutation

- Bestätigung der klinischen Verdachtsdiagnose
- Prüfen, ob Symptomatik und pathogene Varianten (Mutationen) in der Familie kosegregieren (Familienanalyse bei Bedarf)
- Therapie/Beratung zur Behandlung und regelmäßige Kontrolluntersuchungen

#### Keine *NF1*-Mutation nachweisbar

- Es liegt keine NF1 vor
- Der für die Symptomatik kausale Gendefekt liegt in einem anderen Gen
- Die verwendete Analysenmethode detektiert nicht alle Arten von pathogenen Varianten des *NF1*-Gens

#### Genetischer Befund: Methodik, Inhalt, Interpretation

Bisher wurden über 1000 Mutationen des *NF1*-Gens beschrieben, wobei Einzelnukleotidsubstitutionen ebenso vorkommen wie Mikrodeletionen (~5 %) oder Mosaizismus. Ca. 20–30 % der pathogenen Mutationen stellen Splice-Varianten dar, am häufigsten jedoch sind translationale Stop-Codons als pathogene Varianten zu beobachten. Diese Mannigfaltigkeit von Mutationen, die Existenz von Pseudogenen und der Umstand, dass die Mutationen über das ganze Gen verteilt sind, bedingen, dass deren Detektion durchaus aufwändig ist und verschiedene, darauf abgestimmte Analysenmethoden (Sequenzierung von Exons und Introns, Verfahren zur Detektion von Deletionen und Duplikationen oder zytogenetische Methoden) in Kombination angewendet werden müssen, um eine hohe Detektionsrate zu erzielen [19, 20].

Wie schon weiter oben erwähnt, variiert die Ausprägung der Erkrankung beträchtlich, auch innerhalb einer Fami-

lie, sodass auch eine Rolle von Modifier-Genen diskutiert werden könnte [21]. Bis auf wenige Ausnahmen [22] ist die Genotyp-Phenotyp-Korrelation sehr schlecht und die weitere Entwicklung der Erkrankung bei jungen Betroffenen schwierig zu prognostizieren.

Standard Genanalyse ist die Sequenzanalyse, wobei die kodierenden Exons mittels PCR amplifiziert werden und die Exons, die Exon-/Intron-Grenzen sowie flankierende Intron-Bereiche sequenziert werden. Deletionen und Duplikationen werden mittels MLPA (Multiplex Ligation Dependent Probe Amplification) untersucht. Um auch für die Erkrankung kausale Mosaizismen detektieren zu können, müssen weiterführende Analysen wie z.B. Deep Sequencing durchgeführt werden.

Weitere Informationen über genetische Analysen in Österreich bekommen Sie unter anderem über folgenden Link: [www.oeges.at](http://www.oeges.at) (Molekulare Endokrinologie).

## Korrespondenzadresse

**Univ.-Prof. DI Dr. Sabina Baumgartner-Parzer**

Universitätsklinik für Innere Medizin III,  
Medizinische Universität Wien  
Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien, Österreich  
[sabina.baumgartner-parzer@meduniwien.ac.at](mailto:sabina.baumgartner-parzer@meduniwien.ac.at)

**Funding.** Open access funding provided by Medical University of Vienna.

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** S. Baumgartner-Parzer gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

**Hinweis des Verlags.** Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

## Literatur

- Plotkin SR, Wick A (2018) Neurofibromatosis and Schwannomatosis. *Semin Neurol* 38(1):73–85
- Williams VC, Lucas J, Babcock MA, Gutmann DH, Korf B, Maria BL (2009) Neurofibromatosis type 1 revisited. *Pediatrics* 123:124–133
- Heinimann K, Perren A. Erbliche Tumorerkrankungen und Phakomatosen. [https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F978-3-662-57439-3\\_25.pdf](https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F978-3-662-57439-3_25.pdf). Zugegriffen: 12. Febr. 2019. Karl Heinimann (Medizinischer Genetiker), Aurel Perren (Pathologe) unter Mitarbeit von: Thomas Cerny, Kirill Karlin
- Ardern-Holmes S, Fisher G, North KJ (2017) Neurofibromatosis type 2. *J Child Neurol* 32(1):9–22
- Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC et al (1997) The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA* 278:51
- Shen MH, Harper PS, Upadhyaya M (1996) Molecular genetics of neurofibromatosis type 1 (NF1). *J Med Genet* 33:2–17
- Martin GA, Viskochil D, Bollag G et al (1990) The GAP-related domain of the neurofibromatosis type 1 gene product interacts with ras p21. *Cell* 63:843
- DeBella K, Szudek J, Friedman JM (2000) Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics* 105:608–614
- National Institutes of Health Consensus Development Conference (1988) Neurofibromatosis. Conference statement. *Arch Neurol* 45(5):575–578
- Soucy EA, Gao F, Gutmann DH, Dunn CM (2012) Developmental delays in children with neurofibromatosis type 1. *J Child Neurol* 27:641
- Beres SJ, Avery RA (2017) Optic pathway gliomas secondary to neurofibromatosis type 1. *Semin Pediatr Neurol* 24(2):92–99
- Boulkina LS, Newton CA, Drake AJ 3rd, Tanenberg RJ (2007) Acute myocardial infarction attributable to adrenergic crises in a patient with pheochromocytoma and neurofibromatosis 1. *Endocr Pract* 13(3):269–273
- Lie JT (1998) Vasculopathies of neurofibromatosis type 1 (von Recklinghausen Disease). *Cardiovasc Pathol* 7(2):97–108
- Pizzuti A, Bottillo I, Inzana F, Lanari V, Buttarelli F, Torrente I, Giallonardo AT, De Luca A, Dallapiccola B (2011) Familial spinal neurofibromatosis due to a multiexonic NF1 gene deletion. *Neurogenetics* 12(3):233–240
- Messiaen L, Yao S, Brems H et al (2009) Clinical and mutational spectrum of neurofibromatosis type 1-like syndrome. *JAMA* 302:2111
- Wimmer K, Etzler J (2008) Constitutional mismatch repair-deficiency syndrome: Have we so far seen only the tip of an iceberg? *Hum Genet* 124(2):105–121
- Bianchi M, Saletti V, Micheli R, Esposito S, Molinaro A, Gagliardi S, Orcesi S, Cereda C (2015) Legius Syndrome: two novel mutations in the SPRED1 gene. *Hum Genome Var* 3(2):15051
- Spits C, De Rycke M, Van Ranst N et al (2005) Preimplantation genetic diagnosis for neurofibromatosis type 1. *Mol Hum Reprod* 11:381
- Bottillo I, Torrente I, Lanari V et al (2010) Germline mosaicism in neurofibromatosis type 1 due to a paternally derived multi-exon deletion. *Am J Med Genet A* 152A:1467
- Messiaen LM, Callens T, Mortier G et al (2000) Exhaustive mutation analysis of the NF1 gene allows identification of 95% of mutations and reveals a high frequency of unusual splicing defects. *Hum Mutat* 15(6):541–555
- Easton DF, Ponder MA, Huson SM, Ponder BA (1993) An analysis of variation in expression of neurofibromatosis (NF) type 1 (NF1): evidence for modifying genes. *Am J Hum Genet* 53:305
- Upadhyaya M, Huson SM, Davies M et al (2007) An absence of cutaneous neurofibromas associated with a 3-bp inframe deletion in exon 17 of the NF1 gene (c.2970–2972 delAAT): evidence of a clinically significant NF1 genotype-phenotype correlation. *Am J Hum Genet* 80:140



Save the Date

Schloss Seggau



8. Klinische Endokrinologie\_Intensivkurs 2019

07. – 09. November 2019