NF*Ratgeber*

Bundesverband Neurofibromatose e.V.

NF

Mosaikbildung
bei Neurofibromatose Typ 1

Ratgeber

NF BUNDESVERBAND NEUROFIBROMATOSE

Impressum

Herausgeber: Bundesverband Neurofibromatose e.V.
c/o EZB Bonn
Postfach 20 13 38
53143 Bonn

Telefon 0800 – 2863 2863
Telefon (0800-BVNF BVNF)
E-Mail info@bv-nf.de

Internet: www.bv-nf.de
www.facebook.com/bundesverband.neurofibromatose

Vereinsregister-Nr.: VR11449

Bankverbindung: Spendenkonto:
Hamburger Sparkasse
IBAN: DE92 2005 0550 1220 1211 21
BIC: HASPDEHHXXX

Druck: Knödler Druck
Oberdorfstr. 166 a
72270 Baiersbronn

Telefon 0 74 42 / 25 05
E-Mail info@knoedlerdruck.de

Auflage: 3. Auflage März 2018

Ein Dankeschön gilt den Autoren Prof. Dr. Victor-Felix Mautner, Dr. Said Farschtschi und Flurina Schrade, die den Ratgeber erarbeitet haben, um zu dem Krankheitsbild grundlegende Informationen bereitzustellen.

Der Vorstand

Inhalt

		Seite
1.	**Einleitung**	**4**
2.	**Wissenswertes**	**4**
	Grundlagen NF1	**5**
	Grundlagen Mosaik-NF1	**6**
	Genetische Grundlagen	**6**
3.	**Mittelteil:** Beitrittserklärung	**7-10**
	Diagnosestellung	**11**
	Ausprägung	**11**
	Häufigkeit	**12**
	Hinweise auf Mosaikbildung	**12**
	Vererbung	**13**
	Begriffsklärung	**14**
	Konsequenzen für die Behandlung	**14-15**
4.	**Quellen**	**15**

Einleitung

Es gibt verschiedene Konstellationen bei Patienten mit einer Neurofibromatose, bei denen die diagnostischen Kriterien noch nicht oder überhaupt nie zur Ausprägung gelangen. Bei Kindern beispielsweise treten zwei Merkmale erst mit zunehmendem Lebensalter auf. Es gibt Erwachsene, bei denen die diagnostischen Kriterien nicht sicher erfüllt sind und sich trotzdem eine NF1 aufgrund molekularer Diagnostik bestätigt. Bei Patienten mit spinaler Neurofibromatose sind die diagnostischen Kriterien typischerweise nicht erfüllt, auch wenn die Patienten NF1-Mutationen aufweisen. Schließlich gibt es Patienten ohne äußere Merkmale der Erkrankung und mit internen Neurofibromen, so dass eine Neurofibromatose vermutet werden muss.
Grundsätzlich sind auch Patienten, die ungewöhnliche Pigmentierungsareale der Haut ohne weitere Charakteristika aufweisen, auf ein genetisches Mosaik verdächtig. Bei Patienten mit einer inkompletten Ausprägung der krankheitstypischen Merkmale besteht immer der Verdacht auf eine sogenannte Mosaikbildung. Nicht selten findet man Hautveränderungen, die sich an bestimmte Körperareale bzw. -grenzen halten. Diese werden auch als Blaschko-Linien beschrieben und zeichnen den Arbeitsweg der Zellen während der Embryogenese nach. Eine besondere Herausforderung stellt die genetische Beratung von Patienten mit einem genetischen Mosaik dar, denn auch die Samen und Eizellen können betroffen sein, auch wenn sonst kaum oder nur wenige Merkmale einer NF1 bestehen.

Wissenswertes

Grundlagen NF1

Die Neurofibromatose Typ 1 (NF1) ist eine genetische Erkrankung, die mit einer Häufigkeit von etwa 1:3000 in der Bevölkerung vorkommt. Die Betroffenen zeigen typische Symptome (s. Tabelle 1: Diagnosekriterien der NF1) wie Café-au-Lait-Flecken oder Neurofibrome, die als diagnostische Kriterien gelten. Neben diesen Symptomen können auch Knochenfehlbildungen, z. B. eine Skoliose, Aufmerksamkeits- oder Lernschwierigkeiten und Entwicklungsverzögerungen auftreten, die jedoch keine Spezifität aufweisen. Die Erkrankung kann entweder von einem ebenfalls erkrankten Elternteil vererbt worden oder beim Betroffenen neu aufgetreten sein. Wenn die diagnostischen Kriterien erfüllt sind, kann in jedem Lebensalter die Diagnose NF1 gestellt werden. Tabelle 1: Diagnosekriterien der NF1

Diagnosekriterien der NF1 (zwei oder mehr zutreffende Kriterien)	
1)	Sechs Café-au-Lait-Flecken (vor Pubertät größer als 5 mm, danach größer als 15 mm)
2)	Axilläres oder inguinales Freckling
3)	Zwei oder mehr Neurofibrome oder ein plexiformes Neurofibrom
4)	Ein Verwandter ersten Grades mit NF1
5)	Optikusgliom
6)	Zwei oder mehr Irishamartome („Lisch-Knötchen“)
7)	Keilbeindysplasie oder Ausdünnung des Kortex (äußere Knochenhülle) der langen Röhrenknochen mit oder ohne Pseudarthrose

Tabelle 1: Diagnosekriterien der NF1

Grundlagen Mosaik-NF1

Bei der Mosaikform der NF1 treten die für NF1 typischen Symptome nicht im ganzen Körper, sondern nur in einem oder einigen Bereichen des Körpers auf. Die Bezeichnung „Mosaik“ verbildlicht diesen Zustand sehr gut: Im Körper findet sich eine Mischung von gesunden und genveränderten Zellen in unterschiedlichster Anordnung, wie bei einem Mosaik-Muster. Je nach dem wo sich die mutierten Zellen befinden, kann jeder Teil des Körpers von NF1-Symptomen betroffen sein. Die Mosaik-Patienten haben zum Beispiel nur an einem Arm und an einem Bein Café-au-Lait-Flecken, ohne dabei am restlichen Körper Symptome zu zeigen. Wie stark die Ausprägung der Erkrankung ist, also wie viele Bereiche des Körpers von der NF1 betroffen sind, ist sehr unterschiedlich und hängt davon ab, zu welchem Zeitpunkt der Zellteilung die Mutation aufgetreten ist und wie viele Zellen des Körpers die Mutation tragen.

Genetische Grundlagen

Der NF1 liegen Veränderungen (Mutationen) des NF1-Gens auf dem Chromosom 17 zugrunde.
Bei der klassischen Neurofibromatose Typ 1 ist die krankheitsverursachende Mutation in allen Körperzellen der Betroffenen zu finden, da sie schon bei der Befruchtung vorhanden war und somit auf alle Körperzellen des Embryos übertragen wurde.
Bei der Mosaikform der NF1 dagegen ist die Mutation nur in manchen Zellen des Körpers zu finden. Zum Zeitpunkt der Befruchtung war noch keine Genveränderung vorhanden. Sie hat sich erst später im Verlauf der weiteren Zellteilung entwickelt und wurde so auf ihre Tochterzellen übertragen. Die Zellen, die von der mutierten Zelle abstammen, tragen also die NF1 verursachende Mutation in sich. Die Zellen, die von den gesunden Vorläufern abstammen, nicht. Das führt dazu, dass in dem sich entwickelnden Körper Zellen mit und ohne Mutation vorhanden sind und erklärt, warum die NF1 Symptome nur in manchen Körperarealen zu finden sind (nämlich dort, wo man auch die Zellen mit Gendefekt findet).

Unterstützen Sie unsere Arbeit – werden Sie Mitglied im Bundesverband Neurofibromatose

Der Bundesverband Neurofibromatose hat folgende Aufgaben und Ziele:

- Verbesserung der Lebensqualität der betroffenen Menschen
- Aufklärung über die Krankheit und ihre Folgen durch Informationsschriften, Internet, Kongresse, Seminare und Workshops
- Unterstützung von Wissenschaft und Forschung
- Verbesserung der medizinischen und psychosozialen Versorgung
- Förderung der sozialen Integration und Kontaktmöglichkeiten unter den Betroffenen
- Förderung der Bildung von regionalen Selbsthilfegruppen, um ein möglichst flächendeckendes Netz von Selbsthilfe-Anlaufstellen aufzubauen
- Aktuelle Informationen über unsere Mitgliederzeitschrift „NFaktuell“ (4 Ausgaben pro Jahr).

Es arbeiten heute unter dem Dach des Vereins über 20 regionale Selbsthilfegruppen. Der überwiegende Teil der Arbeit wird ehrenamtlich und mit hohem persönlichem Engagement geleistet.

Der Bundesverband Neurofibromatose versteht sich als Wegbereiter und Begleiter

für eine bessere Lebensqualität der Patienten!

Vielen Dank, wenn Sie uns bereits durch eine Mitgliedschaft unterstützen.

Geben Sie diese Information und den Mitgliedsantrag bitte an Personen weiter, die uns ebenfalls durch eine Mitgliedschaft unterstützen können.

Nur gemeinsam sind wir stark!

BUNDESVERBAND NEUROFIBROMATOSE

BEITRITTSERKLÄRUNG

Ich / wir trete/n dem Bundesverband Neurofibromatose e.V. als Mitglied bei als (bitte ankreuzen)

❑ Einzelperson	Jahresbeitrag	45,00 €	
❑ Ehepaar/Familie	Jahresbeitrag	60,00 €	
❑ Personen mit geringen Einkommen (auf Antrag)	Jahresbeitrag	18,00 €	
❑ Organisation ❑ Institution ❑ Unternehmen	Jahresbeitrag	260,00 €	
❑ Fördermitglied	Jahresbeitrag	.....€	(ab 50,00 € frei wählbar)

Die Mitgliedschaft ist jederzeit zum Jahreswechsel schriftlich kündbar.

Name, Vorname

Straße

PLZ/Ort

Telefon: FAX:

E-Mail: Unterschrift

Bitte angeben: Betroffen von
Neurofibromatose Typ1 ❑ oder Typ 2 ❑ Schwannomatose ❑

- bin ich selbst (Vorname) _____ Geb. Datum _____
  Ich bin berufl. tätig als _____
  bei (Firma/Organisation) _____
- ist mein (Ehe)Partner (Vorname) _____ Geb. Datum _____
- ist mein Kind (Vorname) _____ Geb. Datum _____
  Schule/Klassenstufe/Schulabschuss _____
  Ausbildung/Studium zum _____

Ich bin interessiert, die Verbandsarbeit aktiv zu unterstützen ❑ ja

Ich habe Kontakte zu Firmen oder Förderern, die die Arbeit des Verbandes unterstützen können ❑ ja

Ich verfüge über Fachkompetenz im Bereich _____, die ich gerne mit einbringe.

SEPA-Lastschriftmandat: Gläubiger-Identifikationsnummer: DE 5 0 N F 1 0 0 0 0 0 0 3 2 8 2 5 - Mandatsreferenz (ist Ihre Mitgliedsnummer)
Ich ermächtige den Bundesverband Neurofibromatose e.V. widerruflich, den jährlichen Mitgliedsbeitrag im März eines jeden Kalenderjahres von meinem/unserem Konto mittels Lastschrift einzuziehen. Der Betrag für das laufende Jahr wird innerhalb eines Monats nach Eingang der Beitrittserklärung abgebucht. Zugleich weise ich mein Kreditinstitut an, die vom Bundesverband Neurofibromatose e.V. auf mein Konto gezogenen Lastschriften einzulösen. Hinweis: Ich kann innerhalb von acht Wochen, beginnend mit dem Belastungsdatum, die Erstattung des belasteten Betrages verlangen. Es gelten dabei die mit meinem Kreditinstitut vereinbarten Bedingungen.

Name des Kreditinstituts:

BIC: IBAN:

Kontoinhaber:

Ort, Datum Unterschrift

BUNDESVERBAND NEUROFIBROMATOSE E.V. · c/o EZB Bonn · Postfach 20 13 38 · 53143 Bonn
Tel. 0800 – 2863 2863 (0800-BVNF BVNF) · E-Mail: info@bv-nf.de · **www.bv-nf.de**
Hamburger Sparkasse · IBAN: DE78 2005 0550 1220 1259 32 · BIC: HASPDEHHXXX
Vereinsregister Nr. 11449 · Amtsgericht Hamburg Abt. 69

Wir tragen dafür Sorge, dass Betroffene

- rechtzeitig die richtige medizinische Hilfe erfahren,
- trotz Entstellung ihr Selbstwertgefühl erhalten lernen,
- lernen, ihre Behinderung anzunehmen,
- einen Schulabschluss erreichen,
- eine Ausbildung abschließen,
- beruflich integriert werden,
- eigenständig und selbstverantwortlich leben können,
- eine Partnerschaft aufbauen können,
- eine beruflich-soziale Integration finden,
- ihren Lebensmut nicht verlieren.

Wir brauchen dazu

- umfassende Forschung, mit dem Ziel, Neurofibromatose zu heilen,
- effiziente Strukturen, die den Betroffenen anforderungsgerechte Hilfe zukommen lassen,
- Förderer und Sponsoren, die unsere Aufgaben und Ziele dauerhaft unterstützen, um Strukturen aufzubauen, die eine wirkliche Problemlösung darstellen,
- funktionierende Netzwerke, die für die Betroffenen die richtigen Weichen stellen.

Der Bundesverband Neurofibromatose sieht es als eine seiner wichtigsten Aufgaben an,

diese Netzwerke aufzubauen – im Interesse aller Betroffenen!

Diagnosestellung

Da die Mosaikbildung dazu führt, dass nicht alle Körperzellen die NF1-Mutation in sich tragen, erklärt sich, dass die Betroffenen oft weniger Symptome haben bzw. die Krankheit milder ausgeprägt ist. So sind oft die klassischen Diagnosekriterien der NF1 (s. Tabelle 1) nicht erfüllt. Trotzdem lässt sich in entsprechenden Körperarealen (Haut, Tumor, Blut, Keimzellen) die Mutation molekulargenetisch nachweisen.

Ausprägung

Das Verteilungsmuster der genetisch veränderten Zellen im Körper kann ganz unterschiedlich sein und die Krankheit kann bei verschiedenen Patienten sehr unterschiedlich stark ausgeprägt sein. Je nach dem, in welchem Körperareal die mutierten Zellen zu finden sind, treten dort Symptome auf oder auch nicht. Auch hängt die Symptomausprägung von der Anzahl der Zellen mit Mutation im Verhältnis zur Anzahl der Zellen ohne diese Mutation ab. Ist die Zahl klein, zeigen die Betroffenen eher weniger Symptome, ist sie hoch, ist die Wahrscheinlichkeit höher, stärker von den Symptomen betroffen zu sein.
So gibt es zum Beispiel Menschen, bei denen die Café-au-lait-Flecken oder die Neurofibrome auf der Haut nur auf einer Körperseite oder an einem Arm/Bein vorkommen. Oder es gibt Menschen, die äußerlich keine der NF1-typischen Symptome zeigen, sondern bei denen nur die Keimbahn, also die Ei- bzw. Samenzellen, betroffen sind (s. Figur 1: Mosaikformen bei der Neurofibromatose Typ 1). Letztere wiederum können, obwohl selbst symptomfrei, in seltenen Fällen NF1 an ihre Kinder vererben.

Häufigkeit

Die Häufigkeit der Mosaikbildung bei NF1 wird auf ca. 1:40.000 geschätzt. Allerdings liegt die tatsächliche Häufigkeit vermutlich sehr viel höher. Die oft mildere Symptomausprägung bei Mosaikpatienten führt dazu, dass die Diagnosekriterien der NF1 oft nicht vollständig erfüllt werden (s. Tabelle 1). Somit stehen diese Patienten seltener im Verdacht, überhaupt an NF1 erkrankt zu sein. Außerdem liefert die genetische Testung im Blut meist keine Ergebnisse, da eventuell nur ein geringer Anteil der Blutzellen die Mutation trägt. All das führt wiederum dazu, dass die Betroffenen nicht als (Mosaik-)NF1-Patienten erfasst werden und somit auch in keiner Statistik erscheinen oder überhaupt bei einem Arzt wegen einer möglichen NF1 als Patient vorstellig werden.

Hinweise auf Mosaikbildung

Hinweise auf eine Mosaikbildung können folgende Kriterien sein:

- Ungewöhnlich milde Verlaufsform der Neurofibromatose
- Mehr als 3 gesunde Kinder eines Patienten
- Segmentale Neurofibromatose
- NF1-typische Hautveränderungen entlang der Blaschko-Hautlinien
- Gesunde Eltern mit mehr als 2 erkrankten Kindern
- Einzelnes plexiformes Neurofibrom ohne weitere NF1-Stigmata
- Nachweis verschiedener Mutationen in einem Individuum oder einer Familie von Betroffenen

Vererbung

	Somatisches + gonosomales Mosaik	Somatisches Mosaik	Somatisches Mosaik mit segmentaler Manifestation	Gonosomales Mosaik	Somatisches Mosaik mit segmentaler Manifestation und Keimzellbefall
Symptomatik	Symptomatik oder Oligo-symptomatik2	Symptomatik oder Oligo-symptomatik	Segmentale Manifestation	Keine Symptomatik	Symptomatik oder Oligo-symptomatik
Vererbung	Kinder betroffen	Kinder gesund	Kinder gesund	Kinder betroffen	Kinder betroffen
Mutation im Blut	möglich	möglich	unwahr scheinlich (< 5%)	unwahr-scheinlich (< 5%)	unwahr-scheinlich (< 5%)
Schema					

Figur 1: Mosaikformen bei der Neurofibromatose Typ 1; 1) gonosomal bedeutet, dass unter anderem auch die Keimzellen (Eizelle/Spermie) betroffen sind; somatisches Mosaik bedeutet, dass die Körperzellen betroffen sind. Ob eine Mutation im Blut nachweisbar ist hängt davon ab, ob die Blutzellen ebenfalls die Mutation tragen. 2) Symptomatik bedeutet, dass der Patient charakteristische Symptome der Erkrankung zeigt, wobei die diagnostischen Kriterien erfüllt werden. Oligosymptomatik beschreibt das Vorkommen von Neurofibromatose-assoziierten Stigmata, ohne die vollständige Erfüllung der diagnostischen Kriterien; formal ist somit ohne Nachweis der Mutation die Diagnose NF1 nicht zu stellen.

Begriffsklärung

In den 1980er Jahren hat Riccardi[5] eine Einteilung von Neurofibromatose-Formen vorgeschlagen, die die segmentale Neurofibromatose als NF Typ V beschrieb. Diese Bezeichnung gilt allerdings mittlerweile als überholt, da man heute weiß, dass die Mosaik-NF keine separate Neurofibromatose-Form darstellt. Andere Wissenschaftler (z.B. García-Romero et al[2]) unterscheiden zwischen generalisiert oder lokalisiert bzw. segmental auftretenden Mosaikformen. Diese Bezeichnungen sollten allerdings ebenfalls mit Vorsicht verwendet werden, da sie leicht zu Verwirrungen führen können. So ist der Begriff der generalisierten Mosaik-NF1 leicht mit der klassischen NF1 zu verwechseln. Besser wäre eine einfache Unterscheidung von NF1 und Mosaik-NF1, wobei es im Falle einer Mosaik-NF1 notwendig wäre genauer zu beschreiben, wo sich die Symptome manifestieren bzw. wie stark sie ausgeprägt sind.

Konsequenzen für die Behandlung

Grundsätzlich gilt, dass jedem Verdacht auf das Vorliegen einer NF1 nachgegangen werden sollte, um festzustellen, ob es konkrete Risikokonstellationen gibt. Die genetische Testung liefert oft neben klinischen und apparativen Untersuchungen entscheidende Hinweise, um welche Erkrankung es sich handelt. Die Untersuchung des Erbmaterials aus dem Blut ergibt in aller Regel keine Auffälligkeit. Erst durch spezielle Techniken wie Anzüchtung von Nervenzellen aus Tumorgewebe oder Melanozyten kann die genetische Änderung nachgewiesen werden. Diese Methoden werden bislang nicht in der Regelversorgung von Neurofibromatose-Patienten angeboten.

Derzeit gibt es zukunftsorientierte Verfahren, um die Anzahl der mutationstragenden Zellen im Rahmen der genetischen Testung zu bestimmen (Deep-Sequencing), um so konkret das Ausmaß der Mosaikbildung zu erfassen. Die Methode ist noch nicht in der Routine verfügbar, dürfte jedoch in unklaren Einzelfällen häufiger eingesetzt werden. Bestätigt sich molekulargenetisch oder klinisch der Verdacht auf eine NF1, werden Folgeuntersuchungen (z.B. MRT) geplant. Bei der Beratung von Mosaik-Patienten bleibt allerdings immer die Unwägbarkeit bestehen, ob die Keimzellen betroffen sind und damit die Vererbung der Erkrankung möglich ist.

Quellen

- García-Romero et al: „Mosaic Neurofibromatosis Type 1: A Systematic Review“. In: Pediatric Dermatology 1-9, 2015
- Children’s Tumor Foundation: „Segmental NF: A Guide for Patients“. URL: http://www.ctf.org/images/pdf/segmental_nf.pdf [Stand: 21.09.2015]
- Bundesverband Neurofibromatose: „Neurofibromatose Typ 1“. URL: http://bv-nf.de/neurofibromatose/nf-1 [Stand: 21.09.2015]
- Riccardi VM: „Neurofibromatosis: clinical heterogenity“. In: Curr Probl Cancer, 1982

Bundesverband Neurofibromatose

Geschäftsstelle

c/o EZB Bonn
Postfach 20 13 38, 53143 Bonn
Tel. 0800 - 28 63 28 63
0800 - BVNF BVNF
info@bv-nf.de
www.bv-nf.de

Während der Sprechzeiten kommt es häufiger zu längeren Beratungsgesprächen.

Bitte sprechen Sie auch in diesem Fall auf den Anrufbeantworter, wir rufen Sie umgehend zurück!

RATGEBER