

Redaktion

Berthold Koletzko, München
Thomas Lücke, Bochum
Ertan Mayatepek, Düsseldorf
Norbert Wagner, Aachen
Stefan Wirth, Wuppertal
Fred Zepp, Mainz



Revidierte Diagnosekriterien für die Neurofibromatose Typ 1 (NF1) ermöglichen eine frühe präzise differenzialdiagnostische Abgrenzung zu anderen RASopathien und erleichtern die Diagnose

H. Kehrer-Sawatzki¹ · S. Farschtschi² · V.-F. Mautner²

¹ Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland

² Neurofibromatose-Ambulanz, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum, Hamburg-Eppendorf, Deutschland

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Neurofibromatose Typ 1 (NF1) ist eines der häufigsten erblichen Tumorprädispositionssyndrome und zählt zu den RASopathien, einer Gruppe von Erkrankungen mit überlappender Symptomatik, die durch Störungen des RAS-vermittelten Signaltransduktionsweges entstehen. Die diagnostischen Kriterien für NF1 sind 1988 definiert worden. Neue klinische und genetische Erkenntnisse erforderten eine Revision dieser Kriterien. Besonders im frühen Kindesalter ermöglichen die NF1-Diagnosekriterien von 1988 häufig noch keine Diagnose der NF1 und keine differenzialdiagnostische Abgrenzung zu anderen RASopathien wie dem Legius-Syndrom.

Methoden: Es erfolgte eine selektive Literaturrecherche zu Genetik und Symptomatik der NF1. Die Autoren nahmen an einer Delphi-Methode zur Revision der NF1-Diagnosekriterien durch ein internationales Expertengremium teil. Es wurden hierbei auch erstmalig die Diagnosekriterien für das Legius-Syndrom sowie für Mosaikformen beider Erkrankungen erstellt.

Ergebnisse: Die NF1-Diagnosekriterien wurden überarbeitet; dabei wurden neue klinische Merkmale wie choroidale Anomalien aufgenommen, aber auch genetische Befunde wie der Nachweis pathogener *NF1*-Genvarianten.

Diskussion: Mit den revidierten NF1-Diagnosekriterien und den neu erstellten Diagnosekriterien für das Legius-Syndrom ist es nun möglich, auch bei Kindern die Diagnose einer NF1 mit hoher Sensitivität und Spezifität frühzeitig zu stellen. Diese Diagnosekriterien ermöglichen eine genaue differenzialdiagnostische Abgrenzung von anderen Erkrankungen mit phänotypischen Überlappungen zur NF1, was eine frühe Risikostratifizierung und somit eine zielgerichtete Behandlung und Betreuung der Patienten ermöglicht.

Schlüsselwörter

NF1-Gen · Mosaik · Café-au-lait-Flecken · Choroidale Anomalien · Legius-Syndrom · Plexiforme Neurofibrome



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Tab. 1 Revidierte diagnostische Kriterien für NF1 (nach Legius et al. [20] im Vergleich zu den NIH NF1-Diagnosekriterien von 1988 [5])	
Revidierte NF1-Diagnosekriterien, 2021	NF1-Diagnosekriterien von 1988
(A) Die diagnostischen Kriterien für NF1 gelten als erfüllt bei Patienten mit Eltern ohne NF1, wenn 2 der folgenden Merkmale vorhanden sind	Die diagnostischen Merkmale sind erfüllt, wenn 2 oder mehr der folgenden Merkmale auftreten
≥ 6 Café-au-lait-Flecken > 5 mm präpubertär und > 15 mm postpubertär ^a	≥ 6 Café-au-lait-Flecken > 5 mm präpubertär und > 15 mm postpubertär
Freckling in der Achselhöhle oder der Leistenregion ^a	Freckling in der Achselhöhle oder der Leistenregion
≥ 2 Neurofibrome jedes Typs oder ein plexiformes Neurofibrom	≥ 2 Neurofibrome jedes Typs oder ein oder mehrere plexiforme Neurofibrome
Gliom der Sehbahn	Optikusgliom
≥ 2 Lisch-Knötchen, nachgewiesen durch Spaltlampenuntersuchung, oder ≥ 2 choroidale Anomalien, die als helle, fleckenartige Knoten durch optische Kohärenztomographie (OCT) bzw. Nah-Infrarot-Bildgebung („NIR imaging“) nachgewiesen werden	≥ 2 Lisch-Knötchen
Eine spezifische knöcherne Läsion wie Keilbeindysplasie ^b , anterolaterale Krümmung („bo-wing“) der Tibia oder Pseudarthrose der langen Röhrenknochen	Typische knöcherne Veränderungen (Keilbeinflü-geldysplasie, Ausdünnung der Kortikalis langer Röhrenknochen [mit oder ohne Pseudarthrose])
Eine heterozygote pathogene NF1-Variante mit einem Varianten-Allelanteil von 50% in nor-malem Gewebe wie den Leukozyten	–
(B) Bei einem Patienten mit einem betroffenen Elternteil, bei dem entsprechend den un-ter (A) genannten Kriterien die Diagnose NF1 gestellt wurde, kann die Diagnose NF1 eben-falls gestellt werden, wenn eines oder mehr der Kriterien unter (A) erfüllt sind	Verwandter ersten Grades mit einer NF1
^a Wenn nur Café-au-lait-Flecken und Freckling nachweisbar sind, ist die Diagnose NF1 wahrscheinlich. Jedoch besteht die Möglichkeit, dass der Patient eine andere Erkrankung wie z. B. das Legius-Syndrom aufweist. Zumindest eine der Pigmentauffälligkeiten, Café-au-lait-Flecken oder Freckling, sollte beidseits auftreten	
^b Die Keilbeindysplasie stellt im Falle eines gleichseitigen plexiformen Neurofibroms der Orbita kein separates diagnostisches Kriterium dar	

Neurofibromatose Typ 1 und ihre Diagnosekriterien

Neurofibromatose Typ 1 (NF1) ist mit einer Inzidenz von ca. 1:3000 eine der häufigsten genetisch bedingten Tumorprädispositionserkrankungen und geht mit einer erhöhten tumorbedingten Mortalität einher [1–3]. Bei NF1 ist das Risiko für spezifische Tumoren deutlich erhöht [2–4]. Namensgebend sind die dermalen Neurofibrome, die bei einem Großteil der Erwachsenen mit NF1 auftreten. Fast alle Patienten mit NF1 weisen Café-au-lait-Flecken auf, die meist bereits im ersten Lebensjahr vorhanden sind und das früheste diagnostische Merkmal der Erkrankung darstellen. Die NF1 hat bei vollständiger Penetranz und heterogener Ausprägung einen pleiotropen Charakter, denn sie verursacht Beeinträchtigungen vieler Organsysteme, wie Fehlbildungen des Skelettsystems, kardiovaskuläre Anomalien und neurokognitive Einschränkungen. Dies macht eine umfassende multidisziplinäre Versorgung der Betroffenen notwendig, die mit einer akkuraten Differenzialdiagnose einhergehen muss.

Die klinischen diagnostischen Kriterien für NF1 (National Institutes of Health (NIH) Konsensus Kriterien) wurden 1988

publiziert [5]. Sie umfassen 7 Kriterien, von denen 2 erfüllt sein müssen, um die Diagnose NF1 zu stellen (■ Tab. 1). Diese 7 Kriterien enthalten die häufigsten klinischen Merkmale bei einer NF1 (Café-au-lait-Flecken, Freckling, Neurofibrome und Lisch-Knötchen) sowie auch andere NF1-assoziierte Symptome. Seit 1988 gab es nur eine formale Überprüfung der NF1-Diagnosekriterien im Jahr 1997 [6]. Es wurde bereits seinerzeit festgestellt, dass für die Diagnose und die Behandlung der Patienten mit NF1 Optimierungsbedarf besteht. Aber aufgrund der 1997 noch unzureichenden Datenlage kam es nicht zu einer Revision der NF1-Diagnosekriterien [6]. Die NF1 wird verursacht durch eine pathogene Variante des NF1-Gens, was als diagnostisches Kriterium noch nicht in den NIH NF1-Diagnosekriterien von 1988 enthalten war.

Differenzialdiagnose der NF1 bei Kindern

Die Diagnose NF1 im Kindesalter stellt oft eine Herausforderung dar, da viele der NF1-assoziierten Symptome altersabhängig auftreten. Primär finden sich Café-au-lait-Flecken meist ohne andere Merkmale der Grunderkrankung. Nachfolgend kommt es zum Auftreten des axillären

und/oder inguinalen Freckling mit variabler Zeitlatenz. Dermale Neurofibrome beispielsweise treten in der Regel erst in der Pubertät bzw. Adoleszenz auf. Bei jungen Kindern, die erst wenige Symptome aufweisen, wie nur Café-au-lait-Flecken, ist eine frühzeitige Diagnose oft schwierig. Nur etwa 54% der Kinder, bei denen später im Leben die Diagnose einer NF1 gestellt wird, haben im Alter von einem Jahr die NF1-Diagnosekriterien von 1988 bereits erfüllt [7]. Erst ab einem Alter von etwa 8 Jahren ist bei den meisten Kindern mit NF1 eine klinische Diagnose auf Basis der NF1-Diagnosekriterien von 1988 möglich [7]. Bis zu diesem Alter bleibt also bei vielen Kindern eine eindeutige Diagnose nach den alten NF1-Diagnosekriterien von 1988 noch aus und steht lediglich als Verdachtsdiagnose im Raum. Dies kann belastend für die Patienten und ihre Eltern sein, aber auch zu einer unzureichenden Diagnostik und Risikostratifizierung führen.

Es ergibt sich jedoch noch eine weitere Problematik, denn die NF1-Diagnosekriterien von 1988 sind in bestimmten Konstellationen nicht spezifisch. Bei Kindern, die Café-au-lait-Flecken und Freckling aufweisen und damit die NF1-Diagnosekriterien von 1988 erfüllen, könnten auch andere Erkrankungen vorliegen, wie das Legius-Syn-

Tab. 2 Klinische Merkmale bei Neurofibromatose Typ 1 und Legius-Syndrom	Neurofibromatose Typ 1	Legius-Syndrom
Café-au-lait-Flecken	++	++
Freckling	++	++
Makrozephalie	+	+
Noonan-Syndrom-ähnliche Gesichtsdysmorphie	±	±
Pulmonalklappenstenose	±	±
Lernschwierigkeiten ^a	+	+
Familiäres Auftreten der Erkrankung	50 %	>60 %
Juvenile Xanthogranulome	±	-
Lisch-Knötchen	+	-
Neurofibrome	++	-
Maligne periphere Nervenscheidentumoren	±	-
Gliome der Sehbahn	+	-
Knochenläsionen wie Keilbeindysplasie oder Pseudarthrose der langen Röhrenknochen	+	-
Zusätzliche Symptome, die beim Legius-Syndrom seltener auftreten können, sind Pectus excavatum oder carinatum, unilaterale postaxiale Polydaktylie und Lipome ++ Merkmal tritt bei den allermeisten Patienten auf, + Merkmal ist häufig, ± Merkmalsinzidenz ist erhöht, im Vergleich zu nichtbetroffenen Kontrollpersonen, aber nicht alle Patienten haben dieses Merkmal ^a Lernschwierigkeiten, Entwicklungsverzögerung, Aufmerksamkeitsdefizite mit Hyperaktivität und autistischer Symptomatologie sind häufig bei Patienten mit Legius-Syndrom, aber weit weniger ausgeprägt als bei der NF1		

drom oder die konstitutionelle Mismatch-Reparatur-Defizienz („constitutional mismatch repair deficiency“, CMMRD) [8–10]. Beide Erkrankungen haben eine andere genetische Ursache als die NF1 und gehen mit unterschiedlich schweren Krankheitsverläufen im Vergleich zur NF1 einher. Durch die Überlappung der klinischen Symptome versagen die NF1-Diagnosekriterien von 1988 bei der Abgrenzung dieser Erkrankungen zur NF1.

Bei Kindern, die 6 oder mehr Café-au-lait-Flecken größer als 0,5 cm aufweisen, aber sonst keine NF1-assoziierten Symptome zeigen, ist die Differenzialdiagnose besonders schwierig, denn sie könnten nicht nur an einer NF1 oder dem Legius-Syndrom erkrankt sein, sondern stattdessen an einer anderen RASopathie. Zu dieser Gruppe von Erkrankungen zählen u. a. das Leopard-Syndrom, das Noonan-Syndrom und das kardiofaziokutane Syndrom. Die NF1 und Legius-Syndrom gehören auch zu dem Formenkreis der RASopathien. Sie sind eine umschriebene Gruppe von genetisch bedingten Erkrankungen, die durch Keimbahnmutationen in Genen verursacht werden, deren Genprodukte an einem zellulären Signaltransduktionsweg teilnehmen, der durch das Protoonkogen RAS reguliert wird, dem mitogenaktivierten Prote-

inkinasesignalweg (MAPK). Jede dieser Erkrankungen hat ein bestimmtes Profil an klinischen Symptomen, die sich z. T. auch überlappen, insbesondere in der Kindheit [11]. Bei sehr kleinen Kindern, die nur Café-au-lait-Flecken aufweisen, ist die differenzialdiagnostische Abgrenzung anderer RASopathien zur NF1 u. U. schwierig [12], aber prognostisch bedeutsam. Das Legius-Syndrom ist die RASopathie mit der größten Ähnlichkeit zur NF1 hinsichtlich der klinischen Symptome, führt jedoch nicht zu Tumoren bzw. tumorassozierten Defiziten. Viele der bei NF1 notwendigen diagnostischen Maßnahmen sind folglich verzichtbar.

Diagnostische Kriterien für das Legius-Syndrom

Seit mehr als 10 Jahren ist bekannt, dass es ein NF1-ähnliches Syndrom gibt, dessen differenzialdiagnostische Abgrenzung von der NF1 mit den NF1-Diagnosekriterien von 1988 nicht immer möglich ist [13]. Dieses NF1-ähnliche Syndrom, das mittlerweile als Legius-Syndrom bezeichnet wird, geht mit multiplen Café-au-lait-Flecken mit oder ohne Freckling einher. Aus dieser Überlappung der Pigmentierungsauffälligkeiten und weiterer Sympto-

me ergibt sich die Ähnlichkeit zur NF1 (Tab. 2). Ganz entscheidend für die klinische Betreuung der Patienten und den Krankheitsverlauf ist, dass Tumoren, wie sie bei der NF1 häufig sind, insbesondere Neurofibrome, Gliome der Sehbahn (Optikusgliome) und maligne periphere Nervenscheidentumoren (MPNST), beim Legius-Syndrom nicht auftreten. Insgesamt ist das Legius-Syndrom mit einem wesentlich milderen klinischen Phänotyp verbunden als die NF1. Dies macht eine viel weniger aufwendige klinische Versorgung der Patienten mit Legius-Syndrom notwendig [14]. Das Legius-Syndrom tritt weit seltener auf als die NF1; die geschätzte Prävalenz bei Geburt ist 1/46.000–1/75.000.

Das Legius-Syndrom wird autosomal dominant vererbt und verursacht durch heterozygote pathogene Varianten des *SPRED1*-Gens auf Chromosom 15q13.2 [13, 15–17]. *SPRED1* kodiert für das für das „sprouty-related EVH1 domain-containing protein 1“. Über seine EVH1-Domäne interagiert *SPRED1* mit Neurofibromin, dem vom *NF1*-Gen kodierten Protein. Neurofibromin wirkt als RAS-spezifisches, GTPase-aktivierendes Protein (GAP), das die Aktivität von RAS herunterregulieren kann. Hierfür ist die Interaktion von Neurofibromin mit *SPRED1* notwendig, die bewirkt, dass das zytoplasmatisch lokalisierte Neurofibromin an die Plasmamembran rekrutiert wird, wo Neurofibromin über seine GAP-Domäne membranständiges RAS inaktiviert und damit den nachgeschalteten MAPK-Signalweg herunterreguliert. Die Interaktion von *SPRED1* und *NF1* zur negativen Regulation von RAS repräsentiert also die molekulare Verbindung, welche die überlappende Symptomatik und Pathophysiologie der beiden Erkrankungen, NF1 und Legius-Syndrom, erklärt [18].

Unter den Patienten, die nur Café-au-lait-Flecken und/oder ein Freckling aufweisen, und keine anderen NF1-assoziierten Symptome, weisen 1 % der sporadischen Fälle und 19 % der familiären Fälle pathogene Varianten im *SPRED1*-Gen und nicht im *NF1*-Gen auf [19]. Etwa 50 % der Patienten mit einem Legius-Syndrom erfüllen die NF1-Diagnosekriterien von 1988 basierend darauf, dass sie mehr als 6 Café-au-lait-Flecken und Freckling haben oder mehr als 6 Café-au-lait-Flecken oder Freckling und einen Familienangehörigen mit

Infobox 1

Diagnostische Kriterien für das Legius-Syndrom

(A) Die diagnostischen Kriterien für das Legius-Syndrom gelten als erfüllt bei einem Patienten mit Eltern ohne Legius-Syndrom, wenn die folgenden Kriterien vorhanden sind

- ≥ 6 Café-au-lait-Flecken beidseitig und kein anderes NF1-Diagnosekriterium, ausgenommen Freckling in der Achselhöhle oder der Leistenregion. (Der Nachweis von < 6 Café-au-lait-Flecken schließt das Legius-Syndrom nicht aus)
- Eine heterozygote pathogene Variante des *SPRED1*-Gens mit einem Varianten-Allelanteil von 50 % in nichtbetroffenem Gewebe wie Leukozyten

(B) Ein Kind eines Elternteils, das die Diagnosekriterien unter (A) erfüllt, erhält die Diagnose Legius-Syndrom, wenn eines oder mehr der Kriterien unter (A) vorhanden sind

Café-au-lait-Flecken und Freckling [19]. Etwa 1–4 % der Patienten mit multiplen Café-au-lait-Flecken und einer klinischen Diagnose von NF1 nach den Kriterien von 1988 haben tatsächlich das Legius-Syndrom, denn sie weisen eine pathogene Variante im *SPRED1*-Gen und *nicht* im *NF1*-Gen auf [15]. Diese Problematik hat eine Revision der diagnostischen Kriterien für die NF1 notwendig gemacht, wie auch die Erstellung der diagnostischen Kriterien für das Legius-Syndrom (■ Infobox 1). Die Differenzierung beider Erkrankungen ist wesentlich, da sie sich hinsichtlich der genetischen Ursache unterscheiden, wie auch im Schweregrad der klinischen Manifestation und im Krankheitsverlauf.

Revision der NF1-Diagnosekriterien

Eine Revision der NF1-Diagnosekriterien aus dem Jahre 1988 war dringend erforderlich, weil die Diagnosestellung der NF1 im Kindesalter heute aufgrund von Molekulardiagnostik und neuen klinischen Erkenntnissen frühzeitig möglich ist und eine differenzialdiagnostische Abgrenzung zu anderen RASopathien erfolgen kann.

Deswegen hat ein Expertengremium (International Consensus Group on Neurofibromatosis Diagnostic Criteria (I-NF-DC)), zu dem auch die Autoren gehören, mithilfe einer mehrstufigen, modifizierten Delphi-Methode die NF1-Diagnosekriterien überarbeitet und einen Konsens über die diagnostischen Kriterien ermittelt, die mindestens erfüllt sein müssen, für eine verbesserte, akkurate Diagnose der NF1 [20]. Die revidierten NF1-Diagnosekriterien beinhalten neue klinische Erkenntnisse und beziehen die genetische Testung ein (■ Tab. 1).

Das Expertengremium hat mit der Delphi-Methode auch erstmals diagnostische Kriterien für das NF1-ähnliche Legius-Syndrom erstellt (■ Infobox 1), wie auch diagnostische Kriterien für eine Abgrenzung der Mosaikformen beider Krankheitsbilder, NF1 und Legius-Syndrom (■ Infobox 2 und 3). Diese neu formulierten Kriterien tragen entscheidend zu einer genauen Diagnose von NF1 und Legius-Syndrom bei, was für eine zielgerichtete und individuelle klinische Betreuung der Betroffenen unerlässlich ist [20].

Neu aufgenommen in die revidierten NF1-Diagnosekriterien: choroidale Anomalien

Verbesserte Methoden wie die optische Kohärenztomographie (OCT) und die konfokale Laser-Scanning-Ophthalmoskopie mit Nah-Infrarot-Reflexionsbildgebung (NIR) haben in den letzten Jahren deutlich gemacht, dass choroidale Anomalien bei NF1 sehr häufig auftreten und früh diagnostizierbar sind. Gerade bei Kindern unter 7 Jahren, die nur Café-au-lait-Flecken mit oder ohne Freckling aufweisen, können choroidale Anomalien zur Differenzialdiagnose einer NF1 beitragen. Im Gegensatz zu den Lisch-Knötchen der Iris, die meist erst ab einem Alter von 5 bis 6 Jahren auftreten, sind choroidale Anomalien häufig früher sichtbar und daher ein wichtiges neues Diagnosekriterium.

Choroidale Anomalien sind symptomlose, helle, ovoide Knötchen, die bei der NF1 am häufigsten im Bereich des „posterior pole“ festzustellen sind. Sie sind um Axone lokalisiert und bestehen aus hyperplastischen Schwann-Zellen und Melanozyten. Choroidale Anomalien treten bei 60–79 % der NF1-Patienten unter 12 Jahren auf [21–24]. Bei über 95 % der Erwach-

senen mit einer NF1 werden choroidale Anomalien festgestellt, aber extrem selten oder gar nicht bei gesunden Kontrollpersonen [21–25]. Zudem sind diese Läsionen bei NF1-Patienten häufig in multipler Zahl vorhanden. Falls sie bei gesunden Kontrollpersonen auftreten, dann nur als einzelne Läsionen. Von 11 untersuchten Patienten mit Legius-Syndrom wiesen nur 2 (18 %) choroidale Anomalien als einzelne Läsionen auf [25]. In einer weiteren Studie von Tucci et al. [26] wies keiner von 8 untersuchten Patienten mit Legius-Syndrom choroidale Anomalien auf. Diese Daten sprechen trotz der geringen Anzahl an untersuchten Patienten mit Legius-Syndrom dafür, dass choroidale Knötchen bei dieser Erkrankung sehr selten auftreten, und in weit geringerer Anzahl als bei der NF1. Die hohe Spezifität der choroidalen Anomalien macht sie zu einem wichtigen Diagnosekriterium für die NF1 (■ Tab. 1). Gerade bei Kindern unter 5 bis 6 Jahren, die multiple Café-au-lait-Flecken, aber noch keine Lisch-Knötchen zeigen, sind choroidale Knötchen ein wichtiges Diagnosekriterium zur Differenzierung vom Legius-Syndrom. Die NIR-Methode ist nichtinvasiv und bei Kindern im Allgemeinen gut durchführbar, wobei der Erfolg jedoch von der Kooperationsbereitschaft des Kindes abhängt. In der Studie von Parrozzani et al. [23] wurde eine Durchführbarkeitsrate von 82 % erreicht, wobei die untersuchten Kinder mit NF1 im Mittel 8,3 Jahre alt waren (Altersbereich: 3,8 bis 12,8 Jahre). Bei Kindern, die nur ein klinisches Kriterium für die NF1 aufwiesen (mittleres Alter: 6,4 Jahre, Bereich: 2 bis 11 Jahre), konnte die NIR-Methode bei 71 % erfolgreich durchgeführt werden [23]. In dieser Studie zeigte ein 2-jähriges Kind mit mehr als 5 Café-au-lait-Flecken als einziges klinisches Diagnostikkriterium choroidale Anomalien, was den Verdacht auf eine NF1 erhärtet hat [23]. Auch Vagge et al. [24] wiesen choroidale Anomalien bei einem 2-jährigen Kind mit einer NF1 nach, was für ein frühzeitiges Auftreten dieser Läsionen spricht und zeigt, dass die NIR-Diagnostik auch bei kleinen Kindern durchgeführt werden kann. Choroidale Anomalien sind für die Diagnostik der NF1 wichtig, insbesondere bei oligosymptomatischen Patienten. Bislang gibt es keine Hinweise darauf, dass choroidale Anomalien, die als Hamartome eingestuft

Infobox 2

Diagnostische Kriterien für Mosaik-NF1

Die diagnostischen Kriterien für Mosaik-NF1 gelten als erfüllt, wenn eine Person eines der folgenden Merkmale zeigt

- 1.) Eine pathogene, heterozygote *NF1*-Gen Variante, die in nichtbetroffenem Gewebe wie Blutzellen zu einem Anteil von signifikant weniger als 50 % auftritt und ein anderes NF1-Diagnosekriterium (■ Tab. 1A), aber kein von NF1 betroffenes Elternteil.
- 2.) Eine identische pathogene *NF1*-Variante in 2 anatomisch voneinander getrennten, unabhängigen betroffenen Gewebeproben, aber nicht in unbetroffenem Gewebe. (Ein Neurofibrom und darüber liegende hyperpigmentierte Haut werden als ein Gewebe gerechnet. Gewebe, die von derselben primären Läsion abstammen, gelten nicht als unabhängig.)
- 3.) Eine segmentale Verteilung von Café-au-lait-Flecken oder kutanen Neurofibromen

und

- a.) ein anderes NF1-Diagnosekriterium aus ■ Tab. 1A, aber kein von NF1 betroffenes Elternteil (Wenn nur Café-au-lait-Flecken und Freckling vorhanden sind, ist Mosaik-NF1 die wahrscheinlichste Diagnose. In seltenen Fällen könnte aber auch eine Mosaikform des Legius-Syndroms oder eine konstitutionelle Mismatch-Reparatur-Defizienz („constitutional mismatch repair deficiency“, CMMRD) vorliegen) oder
- b.) ein Kind, das die diagnostischen Kriterien für eine NF1 erfüllt.
- 4.) Nur eines der folgenden NF1-Diagnosekriterien: Freckling in der Achselhöhle oder der Leistenregion, Gliom der Sehbahn, ≥ 2 Lisch-Knötchen oder ≥ 2 choroidale Anomalien, eine für NF1 typische Knochenläsion, ≥ 2 Neurofibrome oder ein plexiformes Neurofibrom und ein Kind, das die diagnostischen Kriterien für NF1 erfüllt.

Infobox 3

Diagnostische Kriterien für das Mosaik-Legius-Syndrom

Die diagnostischen Kriterien für das Mosaik-Legius-Syndrom sind erfüllt, wenn eine Person eines der folgenden Merkmale zeigt

- 1.) Eine heterozygote pathogene *SPRED1*-Gen Variante, die in nichtbetroffenem Gewebe wie Blutzellen zu einem Anteil von signifikant weniger als 50 % auftritt und ≥ 6 Café-au-lait-Flecken.
- 2.) Eine identische heterozygote pathogene *SPRED1*-Gen Variante in 2 unabhängigen, anatomisch unterschiedlich lokalisierten, betroffenen Geweben, die aber in unbetroffenem Gewebe wie Blut nicht nachzuweisen ist (Gewebe, die von derselben primären Läsion abstammen, gelten nicht als unabhängig).
- 3.) Eine segmentale Verteilung von Café-au-lait-Flecken und ein Kind, das die diagnostischen Kriterien für das Legius-Syndrom erfüllt.

werden, im Verlauf der Erkrankung klinische Probleme verursachen würden.

Präzisierung des Kriteriums „Verwandter mit NF1“

Die NIH NF1-Diagnosekriterien von 1988 enthielten das Kriterium: „ein Verwandter ersten Grades (Elternteil, Geschwister oder Kind) mit NF1“. In der revidierten Fassung der NF1-Diagnosekriterien wurde dies eingeschränkt zu „ein Elternteil mit NF1 nach den oben genannten Kriterien“. Aus dem Kriterium wurde folglich „Geschwister“ entfernt, da bei ausschließlich betroffenen Geschwistern (und nicht Eltern) auch die Diagnose CMMRD möglich wäre [9]. Auch Kinder als Verwandte ersten Grades wurden aus dem Kriterium entfernt, da eine Mosaikform der NF1 vorliegen könnte, wenn ein Erwachsener nur eines der klinischen NF1-Diagnosekriterien erfüllt und ein Kind mit einer NF1 hat.

In den revidierten NF1-Diagnosekriterien ist nun nur noch das Kriterium „Elternteil mit NF1“ enthalten. In dieser Form ist das Kriterium spezifisch genug, um NF1 bei einem Kind eindeutig zu diagnostizieren, wenn ein diagnostisches Kriterium für NF1 vorliegt und ein Elternteil NF1 hat (■ Tab. 1).

Präzisierung der orthopädischen NF1-Diagnosekriterien

Die Ausdünnung der langen Röhrenknochen mit oder ohne Pseudarthrose ist eines der NF1-Diagnosekriterien von 1988. Seit 2007 schon wurde gefordert, dass dieses Kriterium umformuliert wird, da eine Verdünnung der Kortikalis der langen Röhrenknochen nicht die primäre Läsion bei NF1 ist. Stattdessen ist die anterolaterale Krümmung („bowing“) der Tibia der primäre Befund [27]. Diese Krümmung kann zu Fraktur oder Pseudarthrose führen. Auch

Pseudarthrosen anderer langer Röhrenknochen können mit NF1 assoziiert sein, wengleich jedoch seltener. In die neuen, revidierten NF1-Diagnosekriterien wurde dies aufgenommen und als „anterolaterale Verkrümmung der Tibia oder Pseudarthrose der langen Röhrenknochen“ formuliert (■ Tab. 1).

Einbeziehung von pathogenen *NF1*-Gen Varianten in die revidierten NF1-Diagnosekriterien

Der Fortschritt in den modernen genetischen Analysemethoden hat es möglich gemacht, pathogene Varianten (Mutationen) des *NF1*-Gens bei mindestens 95 % aller NF1-Patienten zu detektieren [28, 29]. Für die präzise Differenzialdiagnose ist die Aufnahme von pathogenen *NF1*-Varianten in die NF1-Diagnosekriterien von großer Bedeutung. Das Expertengremium, das die NF1-Diagnosekriterien revidiert hat, sprach sich dafür aus, dass die Identifizierung einer pathogenen *NF1*-Variante alleine nicht ausreicht, um NF1 zu diagnostizieren. Zusätzlich zur pathogenen *NF1*-Variante muss mindestens ein weiteres NF1-Diagnosekriterium vorhanden sein, um die Diagnose NF1 zu bestätigen (■ Tab. 1). Nur eindeutig pathogene *NF1*-Varianten sollten als diagnostisches Kriterium einbezogen werden, denn Varianten, die nur als möglicherweise pathogen klassifiziert werden können, reduzieren die Spezifität.

Die Einbeziehung der genetischen Testung ist von größter Wichtigkeit bei der Differenzialdiagnose kleiner Kinder, die nur Café-au-Lait-Flecken aufweisen. Durch den Nachweis einer pathogenen *NF1*-Variante kann klar zwischen *NF1* und anderen RASopathien bzw. weiteren Erkrankungen, die in frühem Kindesalter mit multiplen Café-au-lait-Flecken einhergehen, unterschieden werden [29].

Kriterien zur Diagnose von Mosaik-NF1 und Mosaik-Legius-Syndrom

Etwa 50 % aller *NF1*-Patienten sind sporadische Fälle. Unter ihnen sind auch „founder“, die die ersten Betroffenen in einer Familie sind und die Erkrankung an Nachkommen vererbt haben. Man vermutet, dass unter den sporadischen *NF1*-Fällen nicht in geringem Maße Patienten sind, die Mosaik-*NF1* haben. Diese entsteht durch pathogene *NF1*-Varianten, die nach der Befruchtung, also postzygotisch während der embryonalen Entwicklung der Betroffenen, entstanden sind. Dies hat zur Folge, dass diese Patienten mit Mosaik-*NF1* die pathogene *NF1*-Variante nicht in allen Körperzellen aufweisen. Dies kann in Abhängigkeit von der Verteilung und der Zahl der betroffenen Zellen zu einer segmentalen Manifestation der klinischen Symptome führen, oder zu einer milden generalisierten Form der *NF1*. Wenn bei Patienten mit Mosaik-*NF1* auch die Keimzellen betroffen sind und die pathogene *NF1*-Variante an einen Nachkommen weitergeben wird, dann hat dieser die Variante in allen Körperzellen und kann an einer schwereren Form der *NF1* erkranken als das Elternteil mit Mosaik-*NF1*. So kann Mosaik-*NF1* in der Founder-Generation bei familiärer *NF1* zur variablen intrafamiliären Expressivität der Erkrankung beitragen. Damit ist gemeint, dass Familienmitglieder eine unterschiedlich schwere Form der *NF1* bzw. heterogene Manifestation der Erkrankung aufweisen. Genaue Kriterien zur Diagnose einer Mosaik-*NF1* gab es bislang nicht. Das Expertengremium hat deshalb im Zuge der Revision der *NF1*-Diagnosekriterien auch Kriterien zur Diagnose der Mosaik-*NF1* erstellt (■ Infobox 2). Auch beim Legius-Syndrom sind Mosaikformen mit normalen Zellen beobachtet worden [30]. Darum hat das Expertengremium auch für das

Mosaik-Legius-Syndrom diagnostische Kriterien definiert (■ Infobox 3).

Fazit für die Praxis

Die revidierten *NF1*-Diagnosekriterien wie auch die neu erstellten Diagnosekriterien für das Legius-Syndrom und die Mosaikformen ermöglichen eine genaue diagnostische Differenzierung beider Erkrankungen und anderer RASopathien, die symptomatische Überlappungen zur *NF1* zeigen. Durch die neuen Diagnosekriterien ist diese Differenzierung nun bereits im frühen Kindesalter möglich, wodurch die klinische Betreuung frühzeitig sehr zielgerichtet erfolgen kann.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. H. Kehrer-Sawatzki, PhD

Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Ulm
Albert-Einstein-Allee 11, 89081 Ulm, Deutschland
hildgard.kehrer-sawatzki@uni-ulm.de

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. H. Kehrer-Sawatzki, S. Farschtschi und V.-F. Mautner geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz 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.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

- Duong TA, Sbidian E, Valeyrie-Allanore L et al (2011) Mortality associated with neurofibromatosis 1: a cohort study of 1895 patients in 1980–2006 in France. *Orphanet J Rare Dis* 6:18. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-18>
- Uusitalo E, Rantanen M, Kallionpää RA et al (2016) Distinctive cancer associations in patients with neurofibromatosis type 1. *J Clin Oncol* 34:1978–1986
- Uusitalo E, Kallionpää RA, Kurki S et al (2017) Breast cancer in neurofibromatosis type 1: overrepresentation of unfavourable prognostic factors. *Br J Cancer* 116:211–217
- Hirbe AC, Gutmann DH (2014) Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol* 13:834–843
- No authors listed (1988) Neurofibromatosis: conference statement: national institutes of health consensus development conference. *Arch Neurol* 45:575–578
- Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC et al (1997) The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA* 278:51–57
- 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
- Wimmer K, Rosenbaum T, Messiaen L (2017) Connections between constitutional mismatch repair deficiency syndrome and neurofibromatosis type 1. *Clin Genet* 91:507–519
- Suerink M, Ripperger T, Messiaen L et al (2019) Constitutional mismatch repair deficiency as a differential diagnosis of neurofibromatosis type 1: consensus guidelines for testing a child without malignancy. *J Med Genet* 56:53–62
- Perez-Valencia JA, Gallon R, Chen Y, Koch J, Keller M, Oberhuber K, Gomes A, Zschocke J, Burn J, Jackson MS, Santibanez-Koref M, Messiaen L, Wimmer K (2020) Constitutional mismatch repair deficiency is the diagnosis in 0.41 % of pathogenic *NF1*/*SPRED1* variant negative children suspected of sporadic neurofibromatosis type 1. *Genet Med* 22:2081–2088
- Jindal GA, Goyal Y, Burdine RD, Rauen KA, Shvartsman SY (2015) RASopathies: unraveling mechanisms with animal models. *Dis Model Mech* 8:769–782
- Bernier A, Larbrisseau A, Perreault S (2016) Café-au-lait macules and neurofibromatosis type 1: a review of the literature. *Pediatr Neurol* 60:24–29
- Brems H, Chmara M, Sahbatou M et al (2007) Germline loss-of-function mutations in *SPRED1* cause a neurofibromatosis 1-like phenotype. *Nat Genet* 39:1120–1126
- Brems H, Legius E (2013) Legius syndrome, an update. *Molecular pathology of mutations in SPRED1*. *Keio J Med* 62:107–112
- Brems H, Pasmant E, Van Minkelen R, Wimmer K, Upadhyaya M, Legius E, Messiaen L (2012) Review and update of *SPRED1* mutations causing Legius syndrome. *Hum Mutat* 33:1538–1546
- Pasmant E, Sabbagh A, Hanna N et al (2009) *SPRED1* germline mutations caused a neurofibromatosis type 1 overlapping phenotype. *J Med Genet* 46:425–430
- Spurlock G, Bennett E, Chuzhanova N et al (2009) *SPRED1* mutations (Legius syndrome): another clinically useful genotype for dissecting the neurofibromatosis type 1 phenotype. *J Med Genet* 46:431–437

18. Lorenzo C, McCormick F (2020) SPRED proteins and their roles in signal transduction, development, and malignancy. *Genes Dev* 34:1410–1421
19. Messiaen L, Yao S, Brems H et al (2009) Clinical and mutational spectrum of neurofibromatosis type 1-like syndrome. *JAMA* 302:2111–2118
20. Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P et al (2021) Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med*. <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01170-5>
21. Viola F, Villani E, Natacci F et al (2012) Choroidal abnormalities detected by near-infrared reflectance imaging as a new diagnostic criterion for neurofibromatosis 1. *Ophthalmology* 119:369–375
22. Goktas S, Sakarya Y, Ozcimen M et al (2014) Frequency of choroidal abnormalities in pediatric patients with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 51:204–208
23. Parrozzani R, Clementi M, Frizziero L et al (2015) In vivo detection of choroidal abnormalities related to NF1: feasibility and comparison with standard NIH diagnostic criteria in pediatric patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 56:6036–6042
24. Vagge A, Camicione P, Capris C et al (2015) Choroidal abnormalities in neurofibromatosis type 1 detected by near-infrared reflectance imaging in paediatric population. *Acta Ophthalmol* 93:e667–71
25. Cassiman C, Casteels I, Jacob J et al (2017) Choroidal abnormalities in café-au-lait syndromes: a new differential diagnostic tool? *Clin Genet* 91:529–535
26. Tucci A, Saletti V, Menni F et al (2018) The absence that makes the difference: choroidal abnormalities in Legius syndrome. *J Hum Genet* 63:391
27. Stevenson DA, Viskochil DH, Schorry EK et al (2007) The use of anterolateral bowing of the lower leg in the diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1. *Genet Med* 9:409–412
28. 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* 15:541–555
29. Castellanos E, Rosas I, Negro A et al (2020) Mutational spectrum by phenotype: panel-based NGS testing of patients with clinical suspicion of RASopathy and children with multiple café-au-lait macules. *Clin Genet* 97:264–275
30. Jobling RK, Lara-Corrales I, Hsiao MC, Shugar A, Hedges S, Messiaen L, Kannu P (2017) Mosaicism for a SPRED1 deletion revealed in a patient with clinically suspected mosaic neurofibromatosis. *Br J Dermatol* 176:1077–1078

Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 (NF1) enable early accurate differential diagnostic distinction from other RASopathies and facilitate the diagnosis

Background: Neurofibromatosis type 1 (NF1) is one of the most common hereditary tumor predisposition syndromes and belongs to the RASopathies, a group of genetic disorders exhibiting overlapping clinical features. RASopathies are caused by defects in the RAS-mediated signal transduction pathway. The diagnostic criteria for NF1 were published in 1988 and have been used in the clinical practice since then; however, new clinical and genetic findings required a revision of these criteria. Furthermore, in early childhood the diagnostic criteria from 1988 may not enable an accurate diagnosis of NF1 and a differential diagnostic distinction from other RASopathies, such as Legius syndrome.

Methods: A comprehensive analysis of the published data on genetics and clinical symptoms of NF1 was performed. The authors contributed to a modified Delphi method performed by an international board of experts in order to revise the diagnostic criteria for NF1 and compile the diagnostic criteria for Legius syndrome as well as mosaic forms of NF1 and Legius syndrome.

Results: The diagnostic criteria were improved and specified. Newly identified clinical features such as choroidal anomalies as well as the detection of pathogenic *NF1*-gene variants were included in the revised diagnostic criteria for NF1.

Discussion: The revised diagnostic criteria for NF1 as well as the newly compiled diagnostic criteria for Legius syndrome enable an early and accurate diagnosis of NF1 in young children with high specificity and sensitivity. Additionally, they facilitate a precise differential diagnostic distinction of NF1 from other disorders with overlapping clinical symptoms. This enables an early risk stratification and targeted medical care of patients.

Keywords

NF1 gene · Mosaic · Café-au-lait spots · Choroidal anomalies · Legius syndrome · Plexiform neurofibroma