

Kapitel 7.5 <Neurokutane Syndrome>

von <R. Wienecke>

Inhalt

- 7.5.1 Neurofibromatose: Typ 1 (NF-1) (v. Recklinghausen)
 Segmentale Neurofibromatose
 Typ 2 (NF-2) (zentrale, intrakranielle oder Akustikus-NF)
- 7.5.2 Tuberöse Sklerose
- 7.5.3 Von Hippel-Lindau-Syndrom
- 7.5.4 Naevoides Basalzellkarzinom-Syndrom (Gorlin-Goltz-Syndrom)
- 7.5.5 Sturge-Weber-Krabbe Syndrom
- 7.5.6 Trichiepitheliom (Superfiziellies Trichoblastom):
 Epithelioma adenoides cysticum
 (Syn. Epithelioma papulosum multiplex, Brooke-Syndrom)
 Brooke-Spiegler-Syndrom

Unter den neurokutanen Syndromen (früher Phakomatosen) werden folgende Krankheiten zusammengefasst: Neurofibromatose, Tuberöse Sklerose, Von Hippel-Lindau-Syndrom und Sturge-Weber-Syndrom. Weitere erbliche Erkrankungen wie das Basalzellnaevussyndrom (Gorlin-Goltz-Syndrom) werden gelegentlich auch unter diesem Begriff subsummiert. Am Nervensystem der Haut und anderen Organen bilden sich Hamartome oder Fehlbildungen.

7.5.1 Neurofibromatose Typ 1 (NF-1)

Die Neurofibromatose Typ 1 (NF-1) wird auch die Von Recklinghausensche Erkrankung genannt. Sie geht einher mit der Entwicklung von Neurofibromen und Café-au-lait Flecken und weiteren Erkrankungen. Die Inzidenz liegt bei etwa 1:3.000 bis 1:5.000. Es handelt sich um eine autosomal dominante vererbte Erkrankung. Das mutierte Gen ist auf Chromosom 17q11.2 lokalisiert. Die wichtigste Funktion des NF-1 Genproduktes ist die Inaktivierung des Ras-Onkogens, das zum Tumorstadium beiträgt. Die Erkrankung ist hoch variabel mit unvollständiger Expressivität und Penetranz auch innerhalb eines Stammbaumes. Die diagnostischen Kriterien wurden auf einer Konsensuskonferenz erarbeitet (s. Tab. 1).

Tabelle 1: Diagnostische Kriterien der Neurofibromatose Typ 1

(Diagnose bestätigt, wenn zwei oder mehr der folgenden Kennzeichen vorliegen):

| |
|---|
| Café-au-lait Flecken: Sechs oder mehr mit einem größten Durchmesser >5mm bei präpubertären und >15mm bei postpubertären Individuen |
| Neurofibrome: Zwei oder mehr beliebigen Typs oder ein plexiformes Neurofibrom |
| Hyperpigmentierung: Gesprenkelt axillär oder inguinal (skinfold freckling) |
| Optikusgliom |
| Lisch-Knötchen (Irishamartome): Zwei oder mehr |
| Umschriebene Knochenläsion: Keilbeinflügeldysplasie oder Verschmächigung/Auflockerung der langen Röhrenknochen (Rarefizierung) mit oder ohne Pseudarthrose |
| Ein Verwandter 1. Grades mit Neurofibromatose Typ 1, den obigen Kriterien entsprechend* |

*Darf im Zusammenhang mit der Überprüfung des Vererbungsmodus, z.B. bei Familien mit Verdacht auf unvollständige Penetranz, nicht zur Anwendung kommen, denn es nimmt ja vorweg, was überprüft werden soll.

Kutane Manifestationen

Café-au-lait Flecken sind meist das initiale Zeichen einer NF-1 und bestehen bei 85% der Patienten. Es besteht keine Korrelation zwischen der Ausprägung der Café-au-lait Flecken und der Schwere der Neurofibromatose.

Gesprenkelte axilläre oder inguinale Hyperpigmentierungen sind um kleine Café-au-lait Fleckchen in der Achsel und Leiste angeordnet und werden auch **CROWE-Zeichen** genannt (CROWE&SCHULL 1953). Sie entwickeln sich während der Pubertät.

Neurofibrome sind das charakteristische Merkmal der NF-1. Nahezu alle Patienten haben einige Neurofibrome. Oft entwickeln sich Hunderten von Neurofibromen (Abb. 1). Sie erscheinen als gestielte, weiche, hautfarbene bis rötlich-bräunliche Papeln und Knoten (Abb. 2).



Abb. 1 Multiple Neurofibrome bei Neurofibromatose

Oft zeigen die Patienten eine blasse olivgrüne oder gelbe Pigmentierung der gesamten Haut.

Das Auftreten einer juvenilen Xanthogranulomatose ist bei der NF-1 ein paraneoplastischer Marker für die Entwicklung einer juvenilen chronisch myeloischen Leukämie.

Bei der NF-1 können viele innere Organe betroffen sein. Häufig entwickeln sich Gliome des Nervus opticus, Meningiome und Astrozytome. Einige Patienten sind geistig retardiert, häufig bestehen Lernschwierigkeiten.



Abb. 2 Halbkugeliges Neurofibrom bei Neurofibromatose



Abb. 3 Café-au-lait Fleck bei Neurofibromatose

Am Auge entwickeln sich häufig Lisch-Knötchen (LISCH 1937) Dies sind asymptomatische, oft bräunliche Hamartome der Iris, die häufig nur bei einer Spaltlampeuntersuchung auffallen. Sie entwickeln sich fast immer im Laufe des Lebens.

Gelegentlich entwickeln sich eine Skoliose sowie Pseudarthrosen der Unterschenkel oder Unterarmknochen. Radiologisch kann eine Keilbeinflügeldysplasie bestehen (diagnostisches Kriterium).

Bei 1% der Patienten finden sich Phäochromozytome.

Zum Teil bestehen vaskuläre Komplikationen wie sekundärer Hypertonus infolge eines Phäochromozytoms oder einer Nierenarterienstenose sowie eine Aortenisthmusstenose oder eine Mikroangiopathie vor allem der kleinen Nierenarterien.

Bei betroffenen Patienten kann es zur Entwicklung einer juvenilen chronisch myeloischen Leukämie kommen. Aus plexiformen Neurofibromen können sich maligne Nervenscheidentumoren entwickeln (malignes Schwannom oder Neurofibrosarkom). Rhabdomyosarkome und Wilms-Tumoren können auftreten.

Differenzialdiagnosen

Café-au-lait Flecken kommen bei einer ganzen Reihe weiterer Erkrankungen vor:

- Familiäre Café-au-lait Flecken
- Neurofibromatose Typ 2
- LEOPARD-Syndrom (multiple Café-au-lait Flecken neben vielen Lentigenes und systemischen Manifestationen)
- Carney-Syndrom (Multiple Lentigenes sowie kardiale und kutane Myxome und endokrine Tumoren)
- McCune-Albright-Syndrom (Größere Café-au-lait Flecken, die nicht die Mittellinie überschreiten und Knochendefekte)
- Westerhof-Syndrom (Café-au-lait-Flecken, hypopigmentierten Flecken und mentale Retardierung).

Therapie

Neurofibrome können exzidiert werden und Café-au-lait Flecken können einer Lasertherapie zugeführt werden. Bei Pruritus ist häufig Ketotifen hilfreich.

Eine genetische Beratung sollte konsiliarisch durch einen Humangenetiker erfolgen.

Segmentale Neurofibromatose

Die segmentale Neurofibromatose ist wahrscheinlich ein Mosaikphänomen bei somatischer Mutation des NF-1 Gens. Es finden sich Café-au-lait Flecken und Neurofibrome in einem Segment. Kinder dieser Patienten können das Vollbild der NF-1 entwickeln.

Neurofibromatose Typ 2

Die Neurofibromatose Typ 2 (NF-2) wird auch zentrale, intrakranielle oder Akustikus-Neurofibromatose genannt. Die Prävalenz ist mit 1:40.000 deutlich seltener als die NF-1.

Die NF2 wird autosomal dominant mit hoher Penetranz vererbt. Das auf Chromosom 22 lokalisierte Gen kodiert ein Protein, das an Elemente der Plasmamembran mit dem Aktinzytoskelett bindet.

Tabelle 2: Diagnostische Kriterien der Neurofibromatose Typ 2 (Diagnose bestätigt, wenn folgende Kriterien vorliegen):

| |
|---|
| Bilaterale vestibuläre Schwannome (Akustikuschwannome), nachgewiesen durch bildgebende Verfahren |
|---|

oder:

| |
|--|
| Ein Verwandter 1. Grades mit NF-2 |
|--|

und entweder:

| |
|--|
| Ein unilaterales vestibuläres Schwannom (Akustikuschwannom) im Alter von <30 Jahren |
|--|

oder:

| |
|---|
| Zwei der folgenden Kriterien: Meningiom, Gliom, Schwannom, juvenile posteriore subkapsuläre Linsentrübung/juvenile kortikale Katarakt |
|---|

Bei den bei der NF-2 auftretenden Tumoren handelt es sich nicht um Neurofibrome sondern um Schwannome. Diese bestehen bei fast allen Patienten im Bereich des 8. Hirnnerven und führen zu Taubheit und Schwindel. Schwannome können auch bei weiteren Hirnnerven und peripheren Nerven auftreten. Außerdem gibt es Café-au-lait Flecken, die aber weniger zahlreich sind als bei der NF-1. Andere kutane Symptome wie Schwannome oder seltener Neurofibrome können auftreten. Am Auge kommt es zur juvenilen posterioren subkapsulären Linsentrübung/juvenilen kortikalen Katarakt, weiter sind Meningiome und spinale Gliome relativ häufig.

7.5.2 Tuberöse Sklerose

Historisches Synonym.: Tuberöse Hirnsklerose, Morbus Bourneville-Pringle, engl. tuberous sclerosis complex“ (TSC)

Die Inzidenz liegt bei 1:10.000. Aus genetischer Sicht handelt es sich um eine außergewöhnliche, dominant vererbte Erkrankung, bei der zwei nicht miteinander verwandte Gene, entweder das TSC1-Gen (9q34) oder das TSC2-Gen (16p13) in der Keimbahn heterozygot mutiert sein können. Die Genprodukte des TSC1- und des TSC2-Gens bilden einen Komplex, der durch das Fehlen eines der Partner inaktiviert wird. Der Phänotyp beider Gendefekte ist klinisch nicht unterscheidbar.

Kutane Manifestationen

Faziale Angiofibrome wurden früher irrtümlich als Adenoma sebaceum bezeichnet und treten bei fast allen Patienten auf. Im Gesicht entwickeln sich in symmetrischer schmetterlingsförmiger Verteilung zahlreiche stecknadelkopfgroße oder auch etwas größere Knötchen, verstreut über Nase und Wangen, vorwiegend in den Nasolabialfalten und am Kinn.

Angiofibrome im Bereich der Nägel werden auch Koenen-Tumoren genannt und sind in der Nagelwachstumszone lokalisiert. Sie wachsen ab der zweiten Lebensdekade und verursachen oft Nagelrinnen.



Abb. 4 Faziale Angiofibrome bei Tuberöser Sklerose

Die eschenlaubartigen hypopigmentierten Flecken sind meist das erste Zeichen einer Tuberösen Sklerose. Außerdem bestehen konfettiartige Hypopigmentierungen. Eine Woodlichtuntersuchung ist nötig.

Häufig entwickeln sich Bindegewebsnaevi (unregelmäßig begrenzte, hautfarbene Plaques), die in einem lumbosakral lokalisierten Areal oder an der Stirn auftreten und an ein Kopfsteinpflaster erinnern. Café-au-lait Flecken können selten auch bei der Tuberösen Sklerose vorkommen. Häufig bestehen zahlreiche kleinste Zahnschmelzdefekte und fokale gingivale Fibrome. Differenzialdiagnostisch ist zu beachten, dass auch Antiepileptika und Ciclosporin A zu einer eher diffusen Gingivahypertrophie führen können.

Tabelle 3: Revidierte diagnostische Kriterien der Tuberösen Sklerose (Roach, 1998)

(Diagnose definitiv bestätigt, wenn zwei Hauptkriterien oder ein Hauptkriterium und zwei Nebenkriterien vorliegen. Wahrscheinliche Tuberöse Sklerose: Ein Haupt- und ein Nebenkriterium. Mögliche Tuberöse Sklerose: Ein Haupt- oder zwei Nebenkriterien.

| | |
|-----------------------|---|
| Hauptkriterien | 1. Faziale Angiofibrome oder Bindegewebsnävi der Stirn |
| | 2. |
| | 3. |
| | 4. Nichttraumatische (Peri)unguale (Angio)fibrome |
| | 5. Drei oder mehr (eschenlaubartige) hypomelanotische Flecken |
| | 6. Kortikale Dysplasie* |
| | 7. Subependymale Knoten |
| | 8. Subependymale Riesenzellastrozytome |
| | 9. Kardiale Rhabdomyome |
| | 10. Pulmonale Lymphangiomyomatose** |
| | 11. Renale Angiomyolipome** |

| | |
|-----------------------|---|
| Nebenkriterien | 1. Multiple Zahnschmelzdefekte |
| | 2. Hamartöse rektale Polypen*** |
| | 3. Ossäre Zysten |
| | 4. Radiäre Streifung der weißen Hirnsubstanz* |
| | 5. Gingivale Fibrome |
| | 6. Nichtrenale Hamartome*** |
| | 7. Retinaler achromatischer Fleck |
| | 8. Konfettiartige Depigmentierungen |
| | 9. Multiple renale Zysten*** |

* Bei gleichzeitigem Vorkommen nur als ein Kriterium zu zählen

** Bei gleichzeitigem Vorkommen sind zur Stellung der definitiven Diagnose weitere Kriterien nötig

*** Histologische Sicherung empfohlen



Abb. 5 Periunguale Angiofibrome bei Tuberöser Sklerose

Manifestation an inneren Organen

Im Bereich des Gehirns entstehen kortikale Tubera, die der Erkrankung den Namen gegeben haben sowie subependymale Knoten und Riesenzellastrozytome. Diese Manifestationen führen häufig zu einer oft schwer behandelbaren Epilepsie und schwerer mentaler Retardierung. Rhabdomyome des Herzens können den Blutstrom behindern oder zu Herzrhythmusstörungen führen. Häufig entstehen multiple Angiomyolipome der Nieren. Sie können einbluten oder auch so zahlreich sein, dass sie die Organfunktion beeinträchtigen. Nierenzysten sind auch recht häufig; sehr selten entwickeln sich Nierenkarzinome.

Ausschließlich bei betroffenen Frauen kann es zu einer seltenen, aber schwerwiegenden Komplikation, der Lymphangiomyomatose der Lungen, kommen. Dadurch entstehen Diffusionsstörung, Herzinsuffizienz und Pneumothorax.

Faziale Angiofibrome können auch Manifestation der Multiplen Endokrinen Neoplasie 1 sein (Darling 1997). Sie können mit multiplen Trichoepitheliomen verwechselt werden. Bei fazialen Angiofibromen kann eine Lasertherapie, Dermabrasion, elektokaustische Abtragung oder tangentielle Exzision durchgeführt werden.



Abb. 6 Hypermelanotischer Fleck bei Tuberöser Sklerose

7.5.3 Von Hippel-Lindau-Syndrom

Diese Erkrankung wird zu den neurokutanen Syndromen gezählt, obwohl eine Hautbeteiligung in Form eines Naevus flammeus nur selten vorkommt. Die Prävalenz der autosomal dominanten Erkrankung liegt bei 1:40.000.

Das Von Hippel-Lindau-Syndrom manifestiert sich durch:

- Angiome im Bereich der Retina und des Zerebellums
- Nierenzellkarzinome
- Phäochromozytome

7.5.4 Naevoides Basalzellkarzinom Syndrom (Gorlin-Goltz)

Das Basalzellnaevus-Syndrom wird nach den Erstbeschreibern auch Gorlin-Goltz-Syndrom genannt. Es ist ein seltenes, autosomal-dominant erbliches Syndrom, das durch die Bildung multipler Basalzellkarzinome und durch Fehlbildungen verschiedener Organe gekennzeichnet ist. Weiter besteht ein erhöhtes Risiko an benignen und malignen Tumoren innerer Organe zu erkranken. Der genetische Defekt liegt auf Chromosom 9q22.3.

Tabelle 4: Symptome des naevoiden Basalzellkarzinom Syndroms

- Multiple Basalzellkarzinome
- Palmoplantare Grübchen (engl. pits)
- Ondontogene Kieferzysten
- Macrocephalie, Hypertelorismus
- Lippen-, Kiefer, Gaumenspalten
- Verkalkungen der Falx cerebri, des Tentorium cerebelli
- Agenesie des Corpus callosum
- Rippenanomalien

Charakteristisch ist das Auftreten multipler Basalzellkarzinome, die eine Ähnlichkeit mit Naevuszellnaevi haben können, teils schon im jugendlichen Alter (Abb. 7). Ähnlich wie bei sporadischen Basalzellkarzinomen treten diese in lichtexponierten Arealen auf. Daneben kommen bei vielen Patienten grübchenförmige Einsenkungen an Palmae und Plantae vor. Weitere extrakutane Manifestationen sind odontogene Kieferzysten, ein vergrößerter Schädelumfang, ein Hypertelorismus und Spaltbildungen des Gaumens und der Lippe. Zusätzliche Symptome sind: Verkalkungen der Falx cerebri und des Tentorium cerebelli, Agenesie des Corpus callosum sowie Rippenanomalien. Betroffene Patienten haben eine Prädisposition zu Ovarialfibromen und Medulloblastomen. Eine Radiotherapie eines Medulloblastoms bei diesen Patienten führt zu einer weiteren Steigerung der Genese von Basaliomen im Bestrahlungsfeld.

Die Therapie entspricht der Therapie von sporadischen Basalzellkarzinomen. Ein konsequenter UV-Schutz wird zur Prophylaxe empfohlen.



Abb. 7 Multiple Basalzellkarzinome (und Narben entfernter BCC) bei Gorlin-Goltz- Syndrom (Pat. mit > 300 BCC, > 20 Kiefercysten)

7.5.5 Sturge-Weber-Krabbe Syndrom

Synonym: Angiomatosis encephalotrigeminalis

Das Sturge-Weber-Krabbe Syndrom ist keine Erbkrankheit. Es handelt sich um eine kongenitale Gefäßfehlbildung im Versorgungsbereich des Naevus trigeminus und im Gehirn.

Tabelle 5: Symptome des Sturge-Weber-Krabbe Syndroms

- Naevus flammeus (meist unilateral im Gesicht)
- Angiomatose des Auges (sekundär: Glaukom)
- Angiomatöse, verkalkende Strukturen der Hirnhäute
- Sekundär: Epilepsie, Hemiplegie und mentaler Retardierung

Es besteht meist ein unilateraler Naevus flammeus im Gesichtsbereich, oft im Innervierungsgebiet des 1. oder 2. Trigeminusastes, inklusive Mundschleimhaut. Bei mehr als der Hälfte der Patienten besteht eine Angiomatose des Auges mit der Möglichkeit der Erblindung durch Glaukom. Teils verkalkende angiomatöse Strukturen der weichen Hirnhäute führen sekundär zu neurologischen Symptomen wie Epilepsie, Hemiplegie und mentaler Retardierung. Patienten mit einem Naevus flammeus im Trigeminusbereich sollten deshalb ophthalmologisch und neurologisch untersucht werden. Die Gefäßverkalkungen können auf einem Röntgenbild sichtbar sein.

7.5.6 Trichoepitheliom

Synonym: Superfizielles Trichoblastom

Das Trichoepitheliom ist synonym mit dem superfiziellen Trichoblastom; bei multiplem Auftreten von Papeln wird es **Epithelioma adenoides cysticum** oder **Epithelioma papulosum multiplex** oder **Brooke-Syndrom** genannt. Bestehen zusätzlich multiple Zylindrome heißt es **Brooke-Spiegler-Syndrom**. ([Siehe auch Kap. 1.1.4.1](#))

Sporadische Trichoepitheliome erscheinen als kleine, weißlich-gelbliche Papeln im Gesicht. Beim autosomal dominant vererbten Brooke-Syndrom treten Trichoepitheliome als multiple Papeln meist zentral im Gesicht auf. Die Assoziation von multiplen Trichoepitheliomen mit Zylindromen der Kopfhaut nennt man Brooke-Spiegler-Syndrom. Die beiden Erkrankungen sind ein Kontinuum. Bei den Zylindromen besteht die Möglichkeit der Kanzerisierung.

Histologisch handelt es sich um umschriebene, symmetrische kleinere Tumoren mit Hornzysten, deren Epithelverbände eine follikuläre Differenzierung und rudimentäre Haarfollikel zeigen ([Siehe auch Kap. 1.1.4.1](#)).

Therapeutisch Exzision bzw. bei flächenhaft ausgebreiteten Tumoren Dermabrasion oder Lasertherapie.

Literatur

- Bittencourt RC, Huilgol SC, Seed PT et al. Treatment of angiofibromas with a scanning carbon dioxide laser: a clinicopathologic study with long-term follow-up. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45(5):731-5.
- Crawford KM, Kobayashi T. Nevroid basal cell carcinoma syndrome or multiple hereditary infundibulocystic basal cell carcinoma syndrome? *J Am Acad Dermatol* 2004; 51:989-95.
- Darling TN, Skarulis MC, Steinberg SM, Marx SJ, Spiegel AM, Turner M (1997) Multiple facial angiofibromas and collagenomas in patients with multiple endocrine neoplasia type 1, *Arch Dermatol* 133:853-857.
- De Francesco V, Frattasio A, Pillon B et al. Carcinosarcoma arising in a patient with multiple cylindromas. *Am J Dermatopathol* 2005; 27:21-6.
- Eichenfield LF, Levy ML, Paller AS et al. Guidelines of care for neurofibromatosis type 1. American Academy of Dermatology Guidelines/Outcomes Committee. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37:625-30.
- Evans DG, Sainio M, Baser ME. Neurofibromatosis type 2. *J Med Genet* 2000; 37:897-904.
- Gutmann DH. The neurofibromatoses: when less is more. *Hum Mol Genet* 2001; 10:747-55.
- Pearce JM. Sturge-Weber syndrome (encephalotrigeminal or leptomeningeal angiomas). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77:1291-2.
- Reed N, Gutmann DH. Tumorigenesis in neurofibromatosis: new insights, potential therapies. *Trends Mol Med* 2001; 7:157-62.
- Roach ES, Gomez MR, Northrup H. Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol* 1998; 13:624-8.
- Roach ES, DiMario FJ, Kandt RS et al. Tuberous Sclerosis Consensus Conference: recommendations for diagnostic evaluation. National Tuberous Sclerosis Association. *J Child Neurol* 1999; 14:401-7.
- Sims KB. Von Hippel-Lindau disease: gene to bedside. *Curr Opin Neurol* 2001; 14:695-703.
- Wienecke R. Tuberöse Sklerose. In: Ganten D, Ruckpaul K (Hrsg) *Molekularmedizinische Grundlagen von hereditären Tumorerkrankungen*. Springer Berlin Heidelberg New York 2001; S 235-56.