

Andrea Achtnich

Dr. med.

**Das „Neurofibromatose-Typ 1-Noonan-Syndrom“
-ein eigenständiges Krankheitsbild oder eine Variante der
Neurofibromatose-Typ 1?-**

Geboren am 28.11.1966 in Weiden in der Oberpfalz

Reifeprüfung am 10.06.1986 in Mannheim

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1986/87 bis SS 1993

Physikum am 17.08.1988 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Mannheim

Staatsexamen am 25.05.1993 an der Universität Heidelberg/Mannheim

Promotionfach: Humangenetik

Doktorvater: Prof. Dr. med Gholamali Tariverdian

Die Neurofibromatose-Typ 1 (von Recklinghausen, NF 1) ist eine der häufigsten genetisch bedingten Tumorerkrankungen. Die Inzidenz beträgt in Mitteleuropa etwa 1:3000. Das Krankheitsbild der NF 1 ist komplex. Neben multiplen Tumoren der Haut und des Nervensystems können psychomotorische Retardierung, Skelettveränderungen wie Skoliose und Pseudarthrose, Gefäßveränderungen und Pigmentierungsstörungen (z.B. Café-au-lait Flecken) vorliegen. Für die meisten Patienten stellen die zahlreichen Neurofibrome, die Ausbildung von oft entstellenden plexiformen Neurofibromen, von pilozytischen Astrozytomen des Nervus optikus (Optikusgliome), von Phäochromozytomen, Neurofibrosarkomen, Rhabdomyosarkomen und anderen malignen Tumoren sehr belastende Symptome dar. Das Malignitätsrisiko liegt etwa 5% über dem der Durchschnittsbevölkerung. Im Kindesalter besteht sogar ein 200- bis 500fach erhöhtes Risiko für myeloproliferative Erkrankungen. Das Gen für NF 1 liegt auf dem langen Arm von Chromosom 17 und umfasst 350 kb genomische DNA und

besteht aus 59 Exons. Das Transkript ist 11-13 kb lang. Das Genprodukt heißt Neurofibromin und enthält 2818 Aminosäuren. Es wird im humanen Organismus vor allem in Zellen exprimiert, die ontogenetisch von der Neuralleiste abstammen. Bislang sind verschiedene chromosomale und molekulare Mutationen (Multiexon-Deletionen, Insertionen, Stop-Mutationen, Missense-Mutationen, Intron-Mutationen und Punktmutationen) am NF 1-Gen identifiziert worden. Man findet eine hohe Spontanmutationsrate von $3-6,6 \times 10^{-5}$ pro Generation. Ursächlich werden hierfür die Größe des Gens sowie das Vorliegen von Pseudo-Genen als Reservoir für vorgeprägte Mutationen verantwortlich gemacht. Das NF 1-Gen ist ein Tumorsuppressor-Gen. Das Genprodukt Neurofibromin reguliert vermutlich durch Interaktion mit dem RAS-Zyklus in den Zielgeweben das Zellwachstums und die Zelldifferenzierung. Maligne Tumoren entstehen bei der NF 1, wie bei anderen genetisch bedingten Tumorerkrankungen auch, durch den Verlust der Heterozygotie (*loss of heterozygosity*).

Das Noonan-Syndrom ist ein heterogenes Fehlbildungssyndrom mit charakteristischen Gesichtsdysmorphien, Kleinwuchs, Herzfehlern und multiplen anderen Anomalien. Die Inzidenz wird sehr variabel mit 1:100 bis 1:5000 angegeben. Die Patienten zeigen typische Merkmale im Kopf- und Gesichtsbereich wie Ptose der Augenlider, antimongoloide Lidspaltenachse, Hypertelorismus, Epikanthus, herabhängende Mundwinkel, Mikrogenie, abstehende Ohren, tiefer Nackenhaaransatz und Pterygium colli. Daneben weisen einige Patienten multiple Pigmentanomalien wie Pigmentnaevi und Café-au-lait Flecken auf. Die meisten Noonan-Syndrome treten sporadisch auf und sind heterogen, ein Teil der familiär auftretenden Fälle wird autosomal-dominant vererbt. Das verantwortliche Gen für die familiäre Form wurde auf dem langen Arm von Chromosom 12(12q24 und 12q12) lokalisiert. Ein weiteres Gen wird auf dem langen Arm von Chromosom 18 vermutet. Die klinische Abgrenzung des Noonan-Syndroms von anderen sogenannten „Multiplen Congenitalen Anomalie“(MCA) Syndromen, wie beispielsweise dem LEOPARD-Syndrom, dem Watson-Syndrom und den kardio-fazio-kutanen Syndrom ist problematisch. Das Watson-Syndrom ist mit großer Wahrscheinlichkeit eine allelische Variante der NF 1.

Aufgrund der wiederholten Beobachtung von klinischen Symptomen des Noonan-Syndroms bei Neurofibromatose-Typ 1-Patienten wurden die möglichen Ursachen des gemeinsamen Auftretens dieser beiden Krankheitsbilder diskutiert und einige Hypothesen aufgestellt. Ob es sich hierbei um ein eigenständiges Krankheitsbild das sog. „NF 1-Noonan-Syndrom“ handelt, oder die Manifestation der klinischen Merkmale durch eine Deletion mehrerer benachbarter Gene (*Contiguous-Gene-Syndrom*) verursacht wird und schließlich ob der NF 1-Noonan-Phänotyp eine allelische Variante eines der beiden Krankheitsbilder darstellt, kann letzten Endes nur durch molekulargenetische Analysen geklärt werden.

Als Voraussetzung für eine molekulargenetische Analyse ist zunächst eine präzise klinisch-genetische Differenzierung phänotypisch ähnlicher, aber genetisch unterschiedlicher Krankheitsbilder erforderlich. Erst nach einer genauen Beschreibung und Definition des klinischen Bildes können Erkenntnisse über die zytogenetischen und molekulargenetischen Besonderheiten sowie die auslösenden Mutationsvorgänge gewonnen werden.

Ziel dieser klinischen Arbeit war es abzuklären, ob und wie häufig das „NF 1-Noonan-Syndrom“ in unserem Patientengut vorkommt und ob es sich dabei um eine eigenständige Krankheitsentität handelt.

Dazu mussten in erster Linie die klinisch-diagnostischen Kriterien ausgearbeitet werden. Dabei waren die Kriterien für das Erkennen von Mikrosymptomen und/oder die Identifizierung von Übergangsformen bzw. kombiniertem Auftreten von verschiedenen Krankheitsbildern von besonderer Bedeutung. Diese Kriterien wurden durch ein umfassendes vergleichendes Literaturstudium herausgearbeitet und anhand dieser Ergebnisse ein Untersuchungsbogen mit den wichtigen diagnostischen Kriterien und Dysmorphiezeichen erstellt.

Das untersuchte Kollektiv setzte sich aus Patienten mit bekannter Neurofibromatose-Typ 1 und bekanntem Noonan-Syndrom zusammen, die wegen ihrer Erkrankung in der genetischen Beratungsstelle, der Kinderklinik, der neurologischen Klinik oder der Hautklinik der Universität Heidelberg behandelt wurden. Insgesamt konnten so die

Daten von 53 NF 1-Patienten und von 37 Noonan-Patienten erhoben werden. Die betroffenen Familien mit bekannter Neurofibromatose vom Typ 1 bzw. mit bekanntem Noonan-Syndrom wurden sorgfältig auf dysmorphe Zeichen hin untersucht und ein Familienstammbaum erstellt. Besonderes Augenmerk wurde dabei auf das Auftreten von Symptomen der jeweiligen anderen Erkrankung gerichtet.

Es fand sich eine gewisse Überlappung des klinischen Erscheinungsbildes der Krankheitsbilder, da einige Symptome wie Kleinwuchs, psychomotorische Entwicklungsstörungen und Skelettdeformitäten bei beiden Erkrankungen vergleichbar häufig auftreten. Auffallend war, dass 8 NF 1-Patienten insbesondere im Gesichtsbereich Noonan-ähnliche Merkmale zeigten.

Bei einer Neurofibromatose-Typ 1-Familie mit insgesamt 11 an NF 1 erkrankten Mitgliedern trat in der dritten Generationen erstmals das kombinierte „NF 1-Noonan-Syndrom“ bei einem Patienten auf. Er vererbte das kombinierte Krankheitsbild an seinen Sohn weiter. Diese zwei Probanden zeigten den vollständig ausgeprägten Noonan-Phänotyp. Bei keinem der NF1-Patienten war jedoch das komplette Noonan-Syndrom mit Herzfehler nachweisbar.

Unsere Studie zeigt:

1. Eine Reihe von klinischen Merkmalen, vor allem aus dem Bereich der sog. „*minor malformations*“ können bei beiden Krankheitsbildern auftreten.
2. Bei den kombiniert auftretenden Merkmalen handelt es sich nicht wie ursprünglich angenommen um ein eigenständiges Krankheitsbild bzw. um ein sog. *Contiguous-Gene-Syndrom*, sondern um eine klinische Variante der NF 1. Aus diesem Grund halten wir die in der Literatur verwendete Bezeichnung „NF 1-Noonan-Syndrom“ für nicht gerechtfertigt.
3. Die Annahme einer Neumutation aufgrund eines erhöhten väterlichen Alters konnte nicht bestätigt werden.

Die Identifizierung des zugrunde liegenden Defekts und der Nachweis einer Genotyp/Phänotyp Korrelation wird Inhalt weiterer Untersuchungen sein.