



Segmentale neurofibromatose

J. van der Heiden¹, M. van den Brand², F. Wiersma³

Segmentale neurofibromatose is een zeldzaam ziektebeeld, gekenmerkt door neurofibromen en/of café-au-lait-vlekken die segmentaal voorkomen. Het wordt veroorzaakt door een postzygotische mutatie in het NF1-gen. De prognose is gunstig gezien het benigne karakter en laag risico op ziektegerelateerde complicaties. Patiënten met een segmentaal patroon van neurofibromatose moeten worden voorgelicht dat genetische transmissie naar de volgende generatie zeer zeldzaam, maar mogelijk is.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Op de poli Dermatologie werd een 69-jarige vrouw gezien met kleine ronde tumoren op de rechterarm die sinds een tiental jaren bestaan. Aanvankelijk begonnen de klachten aan de rechteronderarm, en later ook aan de rechterbovenarm. Elders op het lichaam had patiënte geen tumoren bemerkt. De tumoren zijn gevoelig bij druk.

De familieanamnese is negatief voor neurofibromatose. Patiënte heeft een zoon met een verstandelijke beperking (zonder huidafwijkingen) en zoon van zus van moeder heeft een ontwikkelingsachterstand. Patiënte gebruikt geen medicatie.

Lichamelijk onderzoek

Bij inspectie in toto werden aan de rechteronderarm en rechterbovenarm een twintigtal lenticulaire huidkleurige-roze weke papeltjes gezien die deels reponibel waren (figuur 1A,B). Bij palpatie gaf patiënte pijn aan. Café-au-laitvlekken en axillaire freckling ontbraken bij patiënte. Er werden geen pigmentatiesverschillen in beide armen gezien.



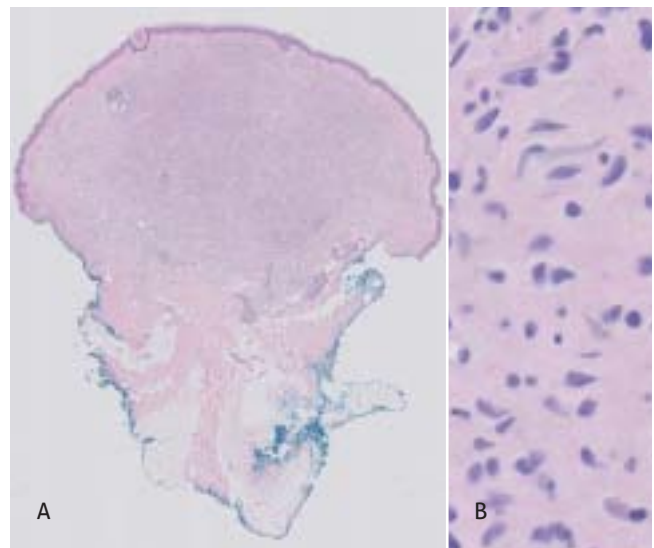
Figuur 1. Twintigtal lenticulaire huidkleurige-roze weke papeltjes.

Overwegingen

Voor de differentiële diagnose werd gedacht aan neurofibromatose, lymfatische malformatie en cutane maligniteit van elders. Gezien de segmentale unilaterale distributie van de papels is het beeld suggestief voor segmentale neurofibromatose. Een excisie voor histologie werd genomen voor bevestiging van de diagnose.

Histopathologisch onderzoek

Bij histologisch onderzoek van een geëxciëerde papel op de onderarm werd een dermaal gelegen matig begrensd afwijking gezien bestaande uit homogeen verdeelde spoelvormige cellen met komvormige kernen in eosinofiel stroma (figuur 2A,B), passend bij een diagnose van neurofibroom.



Figuur 2A. HE, overzicht: huidbiopt met daarin een matig scherp omschreven homogeen celrijke afwijking. 2B. HE, detail: de afwijking bestaat uit spoelvormige cellen met komvormige kernen in ruime eosinofiele tussenstof, passend bij neurofibroom.

¹ Anios interne geneeskunde, Ziekenhuis Amstelland, Amstelveen (destijds coassistent VUmc, dermatologie coschap in Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede)

² Patholoog, Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede

³ Dermatoloog, Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede

DIAGNOSE

Segmentale neurofibromatose, voorheen beschreven als neurofibromatose type 5.

BELEID EN BELOOP

De diagnose en het benigne karakter is met patiënte besproken. De neurofibromen gelokaliseerd op de laterale en mediale zijde van de bovenarm gaven volgens patiënte klachten, waarop besloten is deze te excideren. De overige neurofibromen worden vervolgd.

BESPREKING

Segmentale neurofibromatose is een zeldzaam ziektebeeld en is nog niet vaak in de literatuur beschreven. Neurofibromatose wordt in 1882 beschreven door de Duitse patholoog Friedrich Daniel von Recklinghausen en wordt ook wel de ziekte van Von Recklinghausen genoemd. [1] Er zijn meerdere subtypen van neurofibromatose (tabel 1). [2] In 1931 werd segmentale neurofibromatose voor het eerst beschreven door Gammel. [3] Het is een aandoening met een incidentie van 1 op 3500 geboorten die veroorzaakt wordt door een postzygotische mutatie in het NF1-gen. [4-6] Bij segmentale NF1 is er sprake van genetische mozaïcisme, waarbij er in slechts een deel van de lichaamscellen een mutatie in het NF1-gen aanwezig is. De familieanamnese is bij de meeste patiënten met segmentale neurofibromatose negatief voor neurofibromatose [7], ook in het geval van onze patiënte was de familieanamnese negatief voor neurofibromatose.

De aandoening wordt gekarakteriseerd door neurofibromen en/of café-au-laitvlekken die segmentaal voorkomen. [1] Ziektegerelateerde systemische betrokkenheid is ongewoon bij segmentale neurofibromatose. [4,7] Veelvoorkomende aangedane lichaamsdelen voor segmentale neurofibromatose zijn de thorax en het abdomen (55%), de bovenste extremiteiten (20%), en de onderste extremiteiten en het gezicht (elk 10%). [1] De diagnose kan klinisch worden gesteld en eventueel worden bevestigd met behulp van histologie.

Tabel 1. Indeling neurofibromatosis in verschillende subtypen met kenmerken.

Subtypen neurofibromatose	Kenmerken
NF-1	Von Recklinghausen; syndroom met o.a. café-au-laitvlekken, neurofibromen en lischnoduli
NF-2	Vestibulaire schwannomen
NF-3	Mixed type van NF1 en NF2
NF-4	Variant fenotypen van NF1, NF2 en NF3
NF-5	Café-au-laitvlekken en/of neurofibromen in segmentale vorm
NF-6	6 of meer café-au-laitvlekken > 1,5 cm
NF-7	Late onset
NF-NOS	Niet nader omschreven, o.a. watsonsyndroom of schwannomatosis, met kenmerken van variaties op bovenstaande

Voor de differentiële diagnose moet er worden gedacht aan lymfatische malformaties en cutane metastasen. Om deze laatste uit te sluiten, is histologisch onderzoek aanbevolen, voornamelijk wanneer de neurofibromen groeien in grootte of pijn veroorzaken. [1]

De prognose van segmentale neurofibromatose is gunstig gezien het benigne karakter en laag risico op ziektegerelateerde complicaties. [4] Behandeling is alleen geïndiceerd op verzoek van patiënt en bestaat uit het excideren van de papels bij cosmetische of praktische klachten. Een andere mogelijkheid, vooral bij grote aantallen neurofibromen, is het gebruik van een CO₂-laser. [8]

Genetische counseling bij patiënten met segmentale neurofibromatose is lastig doordat kinderen geen afwijkingen kunnen tonen. [1,5,9] In verband met autosomaal dominante overerving bij gegeneraliseerde NF1 wordt genetische counseling aanbevolen, waarbij nakomelingen 50% kans hebben om de ziekte te krijgen. Echter, hebben de meeste patiënten met segmentale neurofibromatose (93%) geen familiegeschiedenis met neurofibromatose. [10] Segmentale neurofibromatose wordt verondersteld een somatische mutatie te zijn en wordt daardoor in principe niet doorgegeven aan nakomelingen [11] hoewel dit wel mogelijk is. [9] Segmentale neurofibromatose kan in sommige gevallen voorkomen als een erfelijke ziekte gekenmerkt door een verhoogde vatbaarheid voor somatische mutatie. [6] Patiënten met een segmentaal patroon van neurofibromatose moeten worden voorgelicht dat genetische transmissie naar de volgende generatie zeer zeldzaam, maar mogelijk is.

LITERATUUR

- Galhotra V, Sheikh S, Jindal S, Singla A. Segmental neurofibromatosis. *Indian J Dent* 2014;5(3):166-9.
- Neurofibromatosis and tuberous sclerosis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (eds.). *Dermatology*, 1st edition, Vol. 1, Chapter 61. St. Louis: Mosby, 2003.
- Gammel JA. Localized neurofibromatosis. *Arch Dermatol Syphilol* 1932; 24:712.
- Victor FC. Segmental neurofibromatosis. *Dermatol Online J* 2005;11:20.
- Tinschert S, Naumann I, Stegmann E, et al. Segmental neurofibromatosis is caused by somatic mutation of the neurofibromatosis type 1 (NF1) gene. *Eur J Hum Genet* 2000;8:455-9.
- Roth RR, Martines R, James WD. Segmental neurofibromatosis. *Arch Dermatol* 1987;123:917-20.
- Hager CM, Cohen PR, Tschen JA. Segmental neurofibromatosis: case reports and review. *J Am Acad Dermatol* 1997;37(5 Pt 2):864-9.
- Roenigk RK, Ratz JL. CO₂ laser treatment of cutaneous neurofibromas. *J Dermatol Surg Oncol* 1987;13(2):187-90.
- Sloan JB, Fretzin DF, Bovenmyer DA. Genetic counseling in segmental neurofibromatosis. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:461-7.
- Thomas P. *Habif. Clinical dermatology*, 5th edition. Elsevier Health Sciences, 1994:998.
- Crowe FW, Schull WJ, Neel JV. A clinical, pathological and genetic study of multiple neurofibromatosis. Springfield, IL: Thomas, 1956:153-4.

SAMENVATTING

Segmentale neurofibromatose is een zeldzame aandoening die wordt gekenmerkt door neurofibromen en/of café-au-laitvlekken die dermatomaal voorkomen. De aandoening wordt veroorzaakt door een postzygotische mutatie in het NF1-gen. Behandeling is vaak niet noodzakelijk, tenzij de patiënt er klachten van ondervindt. In verband met autosomaal dominante overerving wordt genetische counseling aanbevolen.

TREFWOORDEN

neurofibromatose – segmentaal – mutatie – NF1-gen

SUMMARY

Segmental neurofibromatosis is a rare condition characterized by neurofibromas and/or café au lait macules, limited to one region of the body. The condition is caused by a postzygotic mutation in the NF1 gene. Treatment is often not necessary, unless symptomatic. Because of an autosomal dominant inheritance, genetic counselling is recommended.

KEYWORDS

neurofibromatosis – segmental – mutation – NF1 gene

CORRESPONDENTIEADRES

Janique van der Heiden

E-mail: janiquevanderheiden@live.nl