



Syndromen 18

Ziekte van Von Recklinghausen

J.A. Baart¹J.M. van Hagen²

De ziekte van Von Recklinghausen of neurofibromatose type 1 (NF1) maakt deel uit van een groep neurofibromatosen. Dit zijn neurocutane syndromen met huidafwijkingen en pathologie van het centrale zenuwstelsel. NF1 wordt onder andere gekenmerkt door neurofibromen, café-au-lait-vlekken, Lisch noduli en sproeten in de oksel en de lies. In het gelaat worden neurofibromen van de huid gezien. Intraoraal komen ook neurofibromen voor van het palatum, de tong en de gingiva, vaak leidend tot deformiteit van het gelaat en malocclusie.

NF1 is een autosomaal dominante aandoening. Het gen voor NF1 is gelegen op chromosoom 17.

Behandeling van de intraorale neurofibromen is moeilijk. Radicale verwijdering is niet goed mogelijk, contour corrigerende ingrepen leiden bij jonge individuen vaak tot snelle recidieven. Op volwassen leeftijd is recontouring, indien noodzakelijk en gewenst, mogelijk.

Samenvatting

Trefwoorden:

- Syndroom
- Craniofaciaal
- Ziekte van Von Recklinghausen/Neurofibromatose type 1

Uit 'de afdeling Mondziekten en Kaakchirurgie/Orale Pathologie van de Vrije Universiteit/Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam (ACTA) en 'de afdeling Klinische genetica en Antropogenetica van het Academisch Ziekenhuis van de Vrije Universiteit in Amsterdam.

Datum van acceptatie:

17 december 1999.

Adres:

J.A. Baart

AZVU

Postbus 7057

1007 MB Amsterdam

BAART JA, HAGEN JM VAN. Syndromen 18. Ziekte van Von Recklinghausen. Ned Tijdschr Tandheelkd 2000; 107: 57-59.

Inleiding

Neurofibromatose type 1 (NF1) is een voorbeeld van een neurocutaan syndroom met huidafwijkingen en centrale zenuwstelsel pathologie. De groep neurofibromatosen wordt onderverdeeld in meerdere typen. Dit artikel zal zich beperken tot neurofibromatose type 1 (NF1) ofwel de ziekte van Von Recklinghausen, dat ongeveer 90% uitmaakt van alle neurofibromatosen. Deze aandoening is genoemd naar Friedrich Daniel von Recklinghausen (1833-1910), hoogleraar pathologie te Straatsburg. Heel lang heeft men gedacht dat Joseph C. Merrick (1862-1890), die bekend staat als de 'Elephant Man', deze aandoening had. Dit bleek echter niet het geval te zijn.

NF1 heeft een incidentie van 1 op 3.000 à 4.000 individuen (Legius *et al*, 1994). De aandoening wordt gekenmerkt door verschillende typen neurofibromen (goed-aardige bindweefselgezwellen), café-au-lait-vlekken (koffie met melkkleurige vlekken), Lisch noduli (irisharmotten) en sproeten in de oksel en de lies (afb. 1 en 2). Bij pasgeborenen zijn de meeste symptomen, behalve café-au-lait-vlekken, niet zichtbaar. Hoe ouder de patiënt, hoe duidelijker en talrijker de kenmerken van het syndroom. Voor een tandarts is het van belang te weten dat deze aandoening zich ook kan uiten in het hoofd-halsgebied. Door tijdige herkenning van verschijnselen van NF1 kan een patiënt op de mogelijkheid op het hebben van dit syndroom geattendeerd worden. Dit kan bijdragen tot een betere begeleiding en behandeling van de patiënt en eventuele familieleden.

Klinische kenmerken

Voor het stellen van de diagnose NF1 zijn in 1987 diagnostische criteria opgesteld (tab. 1). Ongeveer 30% van de patiënten met NF1 heeft een minimale ontwikkelingsachterstand of leerproblemen. Een matige tot ernstige ontwikkelingsachterstand wordt gevonden

bij 3% van de patiënten. Een complicatie van de aandoening, die kan ontstaan op de kinderleeftijd, is scoliose (verkromming van de rug). Deze behoeft soms een operatieve correctie. Andere complicaties, die bij een klein gedeelte van de patiënten kunnen worden gevonden, zijn epilepsie, hormoon producerende tumoren en vernauwing van de nierslagader. Door de laatste twee aandoeningen kan een hoge bloeddruk optreden. Kwaadaardige tumoren van het centrale zenuwstelsel kunnen bij 5% van de patiënten optreden (Huson *et al*, 1989).

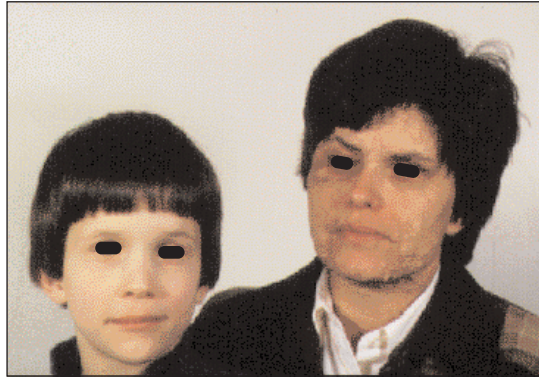
In het hoofd-halsgebied worden vooral neurofibromen van de huid en de mond gevonden. Het palatum, de tong en de gingiva zijn daarbij het meest frequent aangedaan. Aanvankelijk betreft het een kleine, slecht afgegrensde knobbel in de huid of in het slijmvlies. In enkele jaren worden de neurofibromen groter waarbij juist bij het groeiende individu misvormingen van het aangezichtsskelet en de kaken kunnen ontstaan. De laatste leiden soms tot occlusiestoornissen (afb. 3). Toename van omvang van intraorale neurofibromen leidt zelden tot ernstige eet- of slikklachten.

Erfelijkheid

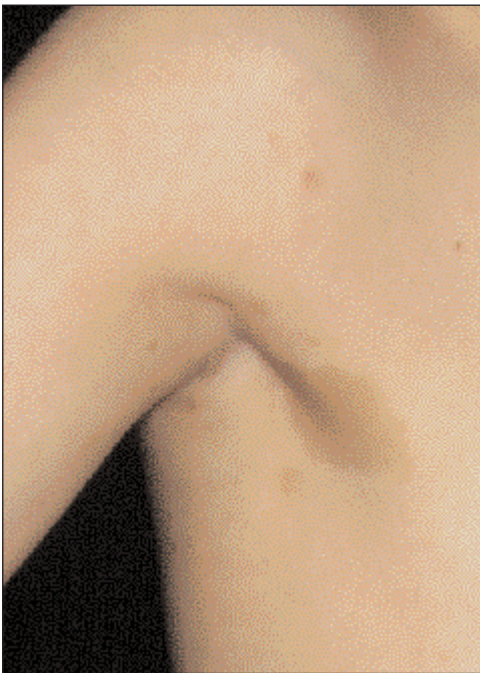
NF1 is een autosomaal dominant erfelijke aandoening. Ongeveer 30-50% van de patiënten heeft de aandoening op basis van een spontane mutatie. De verschijnselen van NF1 zijn leeftijdsafhankelijk. Café-au-lait-vlekken ontstaan gedurende de eerste vijf levensjaren. Neurofibromen worden meestal manifest na het tiende levensjaar. Op vijfjarige leeftijd vindt men bij 50% van de patiënten Lisch noduli. Op vijftienjarige leeftijd heeft 75% van de patiënten Lisch noduli. Op volwassen leeftijd worden Lisch noduli bij 95% van de patiënten gevonden. De mate waarin NF1 zich uit, is tussen families en binnen één en dezelfde familie sterk variabel (Legius *et al*, 1994).

Het gen voor neurofibromatose type 1 ligt op chro-

Afb. 1. Moeder en 12-jarig zootje, beiden met neurofibromatose type 1 (NF1). Opvallend bij moeder zijn de huidneurofibromen en de misvorming van het rechteroog door een neurofibroom binnen de oogkas.



Afb. 2. Rechteroksel van het zootje met een café-au-lait-vlek en enkele axillaire sproetjes. Door verwantschap en aanwezigheid van de café-au-lait-vlekken en sproeten is de diagnose NF1 gesteld. Zie ook tabel 1.



mosoom 17. Bij een klein deel van de patiënten is het mogelijk met behulp van DNA-onderzoek een verandering (mutatie) in dit gen aan te tonen. In grote families met deze aandoening kan men soms met koppelingsonderzoek aantonen welke familieleden de erfelijke aanleg voor NF1 hebben en welke niet. Men maakt dan met behulp van DNA-onderzoek een soort 'streepjescode' van het gebied op chromosoom 17 waar het gen voor NF1 ligt. Vervolgens vergelijkt men de streepjescode van familieleden van wie men zeker weet dat zij NF1 hebben met de streepjescode van familieleden van wie men zeker weet dat zij deze aandoening niet hebben. In het geval de streepjescode van aangedane en niet aangedane patiënten duidelijk verschilt, kan men de streepjescode gebruiken om bij familieleden bij wie de

diagnose NF1 onzeker is tot een definitieve diagnose te komen. Als regel is NF1 een klinische diagnose. Men zal alleen gebruikmaken van DNA-onderzoek in situaties waar de diagnose NF1 onzeker is.

Differentiële diagnose

Café-au-lait-vlekken worden ook gevonden bij gezonde individuen en bij andere aandoeningen. Een voorbeeld hiervan is het Silver-Russell-syndroom. Patiënten met deze aandoening vallen op door

Tabel 1. De diagnose NF1 kan worden gesteld, indien een individu twee of meer van de volgende kenmerken vertoont.

- Zes of meer café-au-lait-vlekken
 - Voor de puberteit: groter dan 5 millimeter
 - Na de puberteit: groter dan 15 millimeter
- Twee of meer neurofibromen of een plexiform neurofibroom
- Sproeten in oksels of liezen
- Opticus-/chiasmaglioom
- Twee of meer Lisch noduli
- Een karakteristieke botlaesie
- Een eerstegraads familielid met NF1

een geringe lichaamslengte en een asymmetrie van het lichaam. Ook kunnen café-au-lait-vlekken als een autosomaal dominant overervende aandoening in bepaalde families voorkomen zonder dat er sprake is van NF1. De aanwezigheid van meerdere café-au-lait vlekken is dus niet voldoende om de diagnose NF1 te stellen.

Behandeling

Algemeen

Het is belangrijk dat kinderen bij wie de diagnose NF1 is gesteld eenmalig door de dermatoloog, de kinderarts, de neuroloog, de klinisch geneticus, de oogarts en eventueel een medisch-maatschappelijk werker worden gezien. Indien bij de kinderen geen complicaties van NF1 worden gevonden, kan vervolgens met een jaarlijkse controle door de kinderarts tot de zestienjarige leeftijd worden volstaan. Bij deze kindergeneeskundige controles wordt speciaal aandacht besteed aan onder andere groei, ontwikkeling en bloeddruk. Indien complicaties worden geconstateerd, zijn eventuele aanvullende controles door meerdere specialisten noodzakelijk.

Als patiënten bepaalde huidneurofibromen als cosmetisch storend ervaren, kan worden overwogen deze chirurgisch te corrigeren. Soms is voor een scoliose een orthopedische behandeling noodzakelijk.

Het verdient aanbeveling de patiënt (en/of de ouders) te attenderen op de patiëntenvereniging Vereniging Ziekte van Von Recklinghausen Nederland. Op deze wijze kunnen zij contact leggen met lotgenoten en op de hoogte blijven van recente ontwikkelingen.

Specifiek

Neurofibromen in de mond, veelal van het plexiforme type, voorkomend op het palatum, de tong en de gingiva, kunnen een aanzienlijke omvang aannemen en leiden tot allerlei klachten en afwijkingen. In de praktijk staan slikklachten en klachten met het eten niet zozeer op de voorgrond. Ernstiger zijn de afwijkingen van de groei van de kaken en de gebitsocclusie.

Verwijdering van de neurofibromen is niet zonder-

Afb. 3. Groot plexiform neurofibroom op de linker palatum-helft. Let op de verdringing van elementen 14 en 15 en de daardoor ontstane malocclusie.



bij jonge patiënten corrigerende operaties soms in korte tijd leiden tot terugkeer van het neurofibroom in een toegenomen omvang. Het is daarom verstandig correctie van neurofibromen in de mond uit te stellen tot volwassen leeftijd en dan alleen te streven naar een corrigerende contouroperatie.

Neurofibromen die intraossaal zijn gelegen in het kaakbot, meestal in de onderkaak (heel uitzonderlijk), behoeven een chirurgische correctie. Enucleatie met uitkrabben van het bot is dan voldoende zonder dat naar volledige eliminatie van het neurofibroom wordt verondersteld of wordt nagestreefd. Intensieve klinische en röntgenologische controle zijn vervolgens voldoende.

Slot

NF1 is een autosomaal dominante aandoening die op volwassen leeftijd kan leiden tot ernstige misvormin-

gen. Intraorale neurofibromen komen ook voor en kunnen leiden tot gelaatsmisvorming en malocclusie. Correctie op jeugdige leeftijd is veelal teleurstellend. Contour corrigerende ingrepen op volwassen leeftijd zijn mogelijk.

Literatuur

- LEGIUS E, DESCHEEMAER MJ, FRYNS JP, BERGHE H. VAN DEN Neurofibromatosis type 1. *Genet Couns* 1994; 5: 51-60.
- HUSON SM, COMPSTON DAS, HARPER PS. A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south east Wales. II. Guidelines for genetic counselling. *J Med Genet* 1989; 26: 712-721.

Syndromes 18.

Von Recklinghausen's disease (neurofibromatosis 1) (NF1) is one of the neurofibromatoses and accounts for about 90% of all cases. Inheritance is autosomal dominant with about 30-50% of cases representing new mutations. Characteristic features for NF1 are six or more café-au-lait-spots, neurofibromas, Lisch nodules and axillary freckling. Oral manifestation consists of neurofibromas and intrabony lesions. Due to growth of the oral and facial neurofibromas maldevelopment of the facial skeleton and malocclusion are seen. Surgical correction in young individuals easily leads to recurrence. Contour corrected surgery in grown up individuals is possible.

Summary

Key words:

- Syndrome
- Craniofacial
- Von Recklinghausen's disease/Neurofibromatosis 1