

NEUROFIBROMATOSE

Neurofibromatose is de verzamelnaam van een aantal erfelijke aandoeningen, die vooral huid-, bind- en zenuwweefsel aantast.

Neurofibromatose type 1 (NF1 of Von Recklinghausen) is een neurocutane aandoening en een van de meest voorkomende autosomaal dominant overervende aandoeningen (circa 1:2500). De diagnose NF1 kent een aantal klinische criteria en kan worden bevestigd door mutatie analyse van het NF1-gen. NF1 uit zich per individu zeer verschillend.

De klinische diagnose NF1 wordt gesteld bij aanwezigheid van 2 of meer van onderstaande criteria:

1. Zes of meer café au lait maculae van 0,5 cm diameter vóór de puberteit en 1,5 cm diameter na de puberteit
2. Twee of meer (sub)cutane neurofibromen of één of meer plexiforme neurofibromen
3. Sproeten (melanotic freckling) in de oksels of liezen
4. Gloom van de visuele banen (optic pathway glioma)
5. Twee of meer Lisch noduli (iris hamartomen)
6. Specifieke botlaesie (zoals dysplasie van het os sphenoidale, of cortex verdunning van de lange pijpbeenderen met of zonder pseudoarthrosis)
7. Eerstegraads familielid met NF1 volgens bovenstaande criteria (geldt niet van kind naar ouder)

Daarnaast kunnen verminderde intelligentie, scoliose, kleiner postuur, epilepsie, motorische en spraakproblematiek en tumoren van het centrale zenuwstelsel voorkomen.

Neurofibromatose type 2 (NF2) heeft als kenmerk tumorontwikkeling (schwannomen en meningeomen) langs de (hersenzenuwen met als hoofdkenmerk bilaterale brughoektumoren. Huidafwijkingen zijn niet typisch voor NF2, maar komen wel eens voor in de vorm van neurofibromen op of onder de huid. DNA-mutatieanalyse (mutatie in het NF2 gen) is onderdeel van de diagnosestelling. Voorkomen 1:35000.

De klinische diagnose voor NF2 wordt gesteld op grond van het voorkomen van een van de onderstaande criteria (Manchester, gereviseerde NIH) :

Definitieve NF2*	<ul style="list-style-type: none"> • bilaterale vestibulaire schwannomen • eerstegraads familielid met NF2 en unilateraal vestibulair schwannoom • eerstegraads familielid met NF2 en twee van de volgende afwijkingen: meningeoom, ependymoom, schwannoom, preseniel cataract.
Mogelijke NF2*	<ul style="list-style-type: none"> • unilateraal vestibulair schwannoom en één van de volgende afwijkingen: meningeoom, ependymoom, schwannoom, preseniel cataract • eerstegraads familielid met NF2

	<ul style="list-style-type: none"> • én één van de volgende afwijkingen: meningeoom, ependymoom, schwannoom, preseniel cataract, multiple meningeomen én een unilateraal vestibulair schwannoom • multiple meningeomen én één van de volgende afwijkingen: ependymoom, schwannoom of preseniel cataract.
--	--

* Een patiënt moet aan één van de genoemde criteria voldoen voor de diagnose 'definitieve' of 'mogelijke' NF2.

Schwannomatose is het derde type neurofibromatose en heeft enkele overlappende klinische kenmerken met NF2. De ziekte uit zich meestal op jong volwassen leeftijd. De schwannomen komen voor in de perifere zenuwen (meestal in de ledematen) en in de zenuwwortels voor. In tegenstelling tot NF1 en NF2 gaat Schwannomatose niet gepaard met oogproblematiek.

Schwannomen kunnen uitval of prikkeling van zenuwen veroorzaken als gevolg van druk van de tumoren. Verlamming van spieren, gevoelsstoornissen en pijn kunnen de gevolgen zijn. Voorkomen 1:40000. Grote klinische variabiliteit. Er is geen consensus over de (klinische) diagnosestelling. Het gen dat verantwoordelijk is voor het ontstaan van Schwannomatose heet SMARCB1. Er is nog geen genetisch bloedonderzoek mogelijk voor het aantonen van deze mutatie. Uit tumormateriaal van ten minsten twee tumoren is het wel mogelijk om de genetische diagnose te stellen.

Legius syndroom, ook wel NF1-achtig syndroom genoemd, lijkt sterk op NF1 maar behoort niet tot de categorie neurofibromatose. Deze genetische afwijking wordt gekenmerkt door meerdere café-au-lait vlekken zonder aanwezigheid van neurofibromen of andere tumorverschijnselen die bij NF1 wél voorkomen. Andere mogelijke kenmerken zijn sproeten, lipomen, een groter hoofd dan gemiddeld, leerproblemen, ontwikkelingsproblemen en ADHD. De diagnose is niet te stellen op basis van klinische kenmerken, een SPRED1 mutatie moet worden aangetoond.

Neurofibromen

Neurofibromen zijn goedaardige tumoren die ontstaan uit de perifere zenuwschede. De neurofibromen zijn onder te verdelen in cutane neurofibromen, subcutane neurofibromen en plexiforme neurofibromen.

Plexiforme neurofibromen zijn grote diffuus groeiende tumoren gelegen langs grote zenuwen. Plexiforme neurofibromen zijn congenitaal, maar kunnen later tot uiting komen door hun groei. Frequentie locaties zijn craniofaciaal, cervicaal, mediastinaal en inguinaal. Zij komen bij ongeveer één derde van de NF1-patiënten voor. Plexiforme neurofibromen geven vaak cosmetische problemen en kunnen aanleiding geven tot neurologische uitval en pijn.

Bij een plexiform neurofibroom zonder aanwijzingen voor maligniteit, kan over het algemeen een afwachtend beleid worden gevoerd, waarbij de patiënt duidelijk moet worden geïnstrueerd over alarmsymptomen.

Neurofibromen die klachten veroorzaken kunnen chirurgisch worden verwijderd. Bij plexiforme neurofibromen wordt soms gekozen voor een debulking.

Maligne ontaarding

Malignant peripheral nerve sheath tumours (MPNST) ontstaan uit plexiforme neurofibromen, zelden uit subcutane neurofibromen. Een patiënt met NF1 heeft een 8-12% life-time risico op een MPNST.

Alarmsymptomen die kunnen wijzen op een maligne ontaarding van een plexiform neurofibroom zijn: nieuwe en toenemende hevige pijn, nieuwe progressieve neurologische uitval, snelle toename van de omvang van een plexiform neurofibroom en verandering in textuur van de tumor van zacht naar hard.

MRI met contrast is het aangewezen onderzoek bij verdenking op maligne ontaarding. Op basis van verdachte MRI-karakteristieken kan de diagnose met meer zekerheid worden gesteld. Aanvullend kan

een PET/CT worden gemaakt. Indien deze niet meer duidelijkheid geeft, is de keuze voor afwachten, biopsie of een resectie afhankelijk van locatie van de tumor, de neurologische klachten en uitval, risico op biopsie/resectiegeassocieerde morbiditeit en eventuele toename t.o.v. eerdere beeldvorming. Om maligniteit te bevestigen moet een (echo/CT/MRI-geleid) biopt worden afgenomen.

De eerste keus van behandeling van een MPNST is chirurgie. Bij een niet radicaal-verwijderd MPNST is bestraling vaak noodzakelijk. Indien er sprake is van niet-reseceerbare of gemetastaseerde ziekte is chemotherapie een optie. MPNST metastaseren met name naar longen, lever, hersenen, weke delen, bot en regionale lymfklieren, de huid en het retroperitoneum. Vijfjaarsoverleving van een MPNST is voor mannen 22%, voor vrouwen 46%. Vroege diagnose is bij MPNST dus essentieel voor overleving.

Neurofibromatose in het hoofd-halsgebied

Ongeveer 25% van de neurofibromatose wordt gezien in het hoofd/halsgebied. De meeste afwijkingen worden op de huid waargenomen in het gebied van de nervus trigeminus en bovenste cervicale takken. De meest voorkomende plaatsen in de mondholte zijn de tong (26%), wangmucosa (8%), processus alveolaris (2%) lipmucosa (8%) palatum (8%) gingiva, nasopharynx, neusbijholten, larynx, mondbodem, mandibula, maxilla en speekselklieren.

Bij het voorkomen van neurofibromen in de gingiva wordt er vaak parodontitis, malpositie en impactie van elementen gezien.

Intraaosaal gelegen neurofibromen komen vaker voor als een solitaire afwijking dan in het kader van neurofibromatosis.

Bij röntgenologisch onderzoek kunnen de volgende afwijkingen worden gezien:

Hypo- of hyperplasie van de maxilla, mandibula, zygoma en TMJ.

Specifiek aan de mandibula: een vergroting van het foramen mandibulare en mentale, een verbreding en vertakking van de canalis mandibulae, botverdichtingen en concaviteit in de ramus ascendens.

Daarnaast is er vaak sprake van hypoplasie van de kauwspieren.

Bij verdenking op neurofibromatose is genetisch onderzoek noodzakelijk en bij aantonen van NF zal verwijzing moeten plaatsvinden naar de desbetreffende specialisten/centra.

Literatuur

- <http://www.neurofibromatose.nl/>
- Deichler J et al. Solitary intraosseous neurofibroma of the mandible. Apropos of a case. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2011 Sep 1; 16(6):e704-7.
- Kalamarides M et al. Neurofibromatosis 2011: a report of the Children's Tumor Foundation Annual Meeting. Acta Neuropathol. 2011 Nov 16.
- Depprich R et al. Solitary submucous neurofibroma of the mandible: review of the literature and report of a rare case. J. Head Face Med. 2009 Nov 13; 5:24.
- Blakeley JO et al. Consensus recommendations for current treatments and accelerating clinical trials for patients with neurofibromatosis type 2. Am J Med Genet A. 2011 Dec 2. Vivek N,
- Manikandhan R, James PC, Rajeev R. Solitary intraosseous neurofibroma of the mandible. Indian J Dent Res. 2006; 17:135-138. Cunha KS, Barboza EP, Dias EP, Oliveira FM. Neurofibromatosis type 1 with periodontal manifestation. Br Dent J. 2004; 196:457-460.
- Friedrich RE, Giese M, Schmelze R, Mautner VF, Scheuer HA. Jaw malformations plus displacement and numerical aberrations of teeth in neurofibromatosis type 1. JCraniomaxillofac Surg. 2003; 31:1-9.
- Visnapuu V1, Peltonen S, Tammissalo T, Peltonen J, Happonen RP. Radiographic findings in the jaws of patients with neurofibromatosis 1 J Oral Maxillofac Surg. 2012 Jun;70(6):1351-7.
- Baart JA, Hagen JM van. Syndromen 18. De ziekte van Von Recklinghausen. Ned.
- Uchiyama Y1, Sumi T2, Marutani K1, Takaoka H2, Murakami S1, Kameyama H2, Yura Neurofibromatosis Type 1 in the Mandible. Ann Maxillofac Surg. 2018 Jan-Jun;8(1):121-123.
- Javed F1, Ramalingam S2, Ahmed HB3, Gupta B4, Sundar C5, Qadri T6, Al-Hezaimi K7, Romanos GE8. Oral manifestations in patients with neurofibromatosis type-1: a comprehensive literature review. Crit Rev Oncol Hematol. 2014 Aug;91(2):123-9