

## Pathologie II - Neuropathologie

Handout zur Vorlesung:

# Familiäre Tumorsyndrome

Dr. H. Müller

## Familiäre Tumorsyndrome

Übersicht

Phakomatosen:

- Neurofibromatose Typ 1 (von Recklinghausen-Syndrom)
- Neurofibromatose Typ 2
- Tuberöse Sklerose (Bournville-Pringle-Syndrom)
- Retino-zerebelläre Angiomatose (von Hippel-Lindau-Syndrom)
- Enzephalo-faziale Angiomatose (Sturge-Weber-Syndrom)
- Ataxia teleangiectatica (Louis-Bar-Syndrom)

Li-Fraumeni-Syndrom

Cowden-Syndrom

Turcot-Syndrom

Nävöides-Basalzellkarzinom-Syndrom (Gorlin-Goltz-Syndrom)

## Neurofibromatose Typ 1 - Klinik

- *Synonyme* NF von Recklinghausen, periphere NF
- *Häufigkeit* 1:3.000
- *Vererbung* autosomal dominant
- *Gen-Locus* 17q11.2
- *Gen-Produkt* Neurofibromin

Diagnostische Kriterien (*mindestens 2 der genannten Kriterien müssen vorhanden sein*)

- Mindestens sechs Café au lait-Flecken
- Neurofibrome oder ein plexiformes Neurofibrom
- Axilläre oder inguinale „Sommersprossen“ (freckling)
- Optikusgliom (pilozytisches Astrozytom)
- Mindestens zwei Irisharmartome (Lisch-Knötchen)
- Typische Knochenveränderungen (z. B. Keilbeindysplasie)
- Verwandter ersten Grades mit NF1

## Neurofibromatose Typ 1 - Genetik

Mutations-Typen des *NF1*-Gens (Chr. 17q11.2)

- Chromosomen-Rekombinationen
- Deletionen des gesamten Gens
- *Deletionen eines oder mehrerer Exone*
- *kleine Deletionen*
- große Insertionen
- kleine Insertionen
- *direkte Stopp-Mutationen (nonsense)*
- Aminosäureaustausch (missense)
- Mutationen im Intron

*kursiv* = häufigste Typen

## Neurofibromatose Typ 1 - Pathologie

Tumoren bei Neurofibromatose Typ 1

- Neurofibrome dermal, nodulär, plexiform
- Gliome Optikusgliome (pilozytisches Astrozytom), Astrozytome, Glioblastome
- Sarkome Maligner peripherer Nervenscheidentumor (MPNST) („Neurofibrosarkome“), Rhabdomyosarkome, Triton-Tumor
- Neuroendokrine Tumoren Phäochromzytome, Karzinoide
- Hämatopoetische Tumoren Chronische myeloische Leukämie

## Mosaik

Normalerweise ist das NF-Gen in jeder Zelle defekt. Es kommt aber auch vor, dass nur bestimmte Zellen betroffen sind. Z. B. nur die Hautzellen, aber nicht die Blutzellen. In diesem Fall spricht man von Mosaik.

## Neurofibromatose Typ 2 - Klinik

- *Synonyme* bilaterale Akustikus-NF, zentrale NF
- *Häufigkeit* 1:40.000
- *Vererbung* autosomal dominant
- *Gen-Locus* 22q12
- *Gen-Produkt* Merlin (Schwannomin)

## Diagnostische Kriterien

1. Bilaterale Akustikusneurinome; oder
2. Ein Verwandter ersten Grades mit NF2 und entweder
  - a. ein unilaterales Akustikusneurinom oder
  - b. zwei der folgenden Kriterien: Meningeome, Neurinome, Gliome, hintere subkapsuläre Linsentrübung, cerebrale Verkalkungen
3. Zwei der folgenden Kriterien:
  - a. einseitiges Akustikusneurinom
  - b. multiple Meningeome
  - c. entweder Neurinome, Gliome, Neurofibrome, hintere subkapsuläre Linsentrübung oder cerebrale Verkalkungen

## Neurofibromatose Typ 2 - Genetik

Mutationen des *NF2*-Gens (Chr. 22q12)

- somatische *NF2*-Mutationen in sporadischen Neurinomen und Meningeomen
- Keimbahnmutationen des *NF2*-Gens sind meistens Punktmutationen, gehäuft in Exon 1-8

## Neurofibromatose Typ 2 - Pathologie

Tumoren bei Neurofibromatose Typ 2

- Schwannzelltumoren Neurinome (Schwannome),  
bilateraler Akustikusneurinome
- Meningeale Tumoren Meningeome
- Gliale Tumoren spinale Ependymome, Astrozytome,  
gliale Hämangioendotheliome

## Tuberöse Sklerose - Klinik

- *Synonyme* M. Bourneville-Pringle
- *Häufigkeit* 1:5.000 bis 1:10.000
- *Vererbung* autosomal dominant
- Gen 

	Typ 1	Typ 2
	<i>TSC1</i>	<i>TSC2</i>
- *Gen-Locus*

	9q34	16p13.3
--	------	---------
- *Gen-Produkt*

	Hamartin	Tuberin
--	----------	---------

## Klinische Symptome

- psychisch-intellektuelle Retardierung (Oligophrenie)
- Krampfanfälle, infantile Spasmen
- autistischer Rückzug, Verhaltensauffälligkeiten
- Hydrocephalus occlusus (Übelkeit, Erbrechen)
- Hypomelanotische Flecken

## Tuberöse Sklerose - Pathologie

Tumoren bei Tuberöser Sklerose

- ZNS kortikale Tuber  
subependymales Riesenzellastrozytom  
Retina-Hamartome
- Haut faciale Angiofibrome (Adenoma sebaceum)  
peri- und subunguale Fibrome
- Sonst. Organe Angiolipome (in der Niere)  
Rhabdomyome (im Herz)

### von Hippel-Lindau-Syndrom - Klinik

- *Synonyme* Retino-zerebelläre Angiomatose
- *Häufigkeit* 1:40.000
- *Vererbung* autosomal dominant
- *Gen-Locus* 3p25-26
- *Gen-Produkt* VHL-Protein

#### Diagnostische Kriterien

1. Kapilläres Hämangioblastom des Kleinhirns oder der Retina und entweder
  - a. einen typischen VHL-assoziierten Tumor (Nierenzellkarzinom, Phäochromozytom, Pankreas- oder Innereohr tumor) oder
  - b. positive Familienanamnese bezüglich VHL

(zusätzlich häufig polyzystische Organe, z. B. Leber, Niere und Pankreas)

### Li-Fraumeni-Syndrom - Klinik

- *Häufigkeit* sehr selten, ca. 150 Familien weltweit bekannt
- *Vererbung* autosomal dominant
- *Gen* TP53
- *Gen-Locus* 17p13
- *Gen-Produkt* p53-Protein

#### Diagnostische Kriterien

1. Sarkom vor dem 45. Lebensjahr und
2. mindestens einen Verwandten ersten Grades mit einem Tumor vor dem 45. Lebensjahr und
3. einen Verwandten zweiten (oder ersten) Grades mit einem Karzinom vor dem 45. Lebensjahr oder einem Sarkom (auch nach dem 45. Lebensjahr)

### Li-Fraumeni-Syndrom - Pathologie

Tumoren bei Li-Fraumeni-Syndrom

<b>Mammakarzinome</b>	<b>20,7%</b>
<b>Sarkome</b>	<b>18,6%</b>
<b>Hirntumoren</b>	<b>13,5%</b>
<b>Lungenkarzinome</b>	<b>4,2%</b>
<b>Magenkarzinome</b>	<b>3,2%</b>
<b>Nebennierenrindenzkarzinome</b>	<b>3,1%</b>
Colonkarzinome	1,2%
Pankreaskarzinome	0,5%
Blasenkarzinome	0,4%
Laberzellkarzinome	0,4%
Ösophaguskarzinome	0,4%
Melanome	0,4%
Hodentumoren	0,4%
Neuroblastome	0,2%
Hautkrebs	0,1%

### Li-Fraumeni-Syndrom - Pathologie (Fortsetzung)

Hirntumoren bei Li-Fraumeni-Syndrom

Tumor	Anzahl in %	Alter der Patienten
Astrozytome	35,8%	32,4
Medulloblastome/PNET	10,1%	5,2
Plexustumoren	3,7%	1,3
Ependymome	0,9%	8,0
Ganglioneurome	0,9%	2,0
Meningeome	1,8%	37,5
Neurinome	2,8%	41,0
nicht klassifiziert	44,0%	25,5