



Die Neurofibromatose Typ 1 als facettenreiche Multisystemerkrankung und nationale interdisziplinäre Herausforderung

D. Angelova-Toshkina¹, J. Decker², F. Hellmann³, M. Schimmel¹, J. Vielhaber⁴, D. Dunstheimer^{1,4}, A. Weins^{1,4}, E. André³, M.C. Frühwald¹, M. Kuhlen¹

¹ Kinder- und Jugendmedizin, Medizinische Fakultät, Universität Augsburg, Augsburg ; ² Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Medizinische Fakultät, Universität Augsburg, Augsburg ; ³ Lehrstuhl für Menschzentrierte Künstliche Intelligenz, Fakultät für Angewandte Informatik, Universität Augsburg, Augsburg ⁴ AZeSe, Universitätsklinikum Augsburg und Medizinische Fakultät, Universität Augsburg, Augsburg

HINTERGRUND

Neurofibromatose Typ 1 (NF1) ist eine genetisch bedingte Multisystemerkrankung mit heterogenem Phänotyp und Krankheitsverlauf. Die NF1 gehört mit einer Prävalenz von 1-5/10.000 zu den häufigen seltenen Erkrankungen (ORPHA 636). Die Diagnose wird anhand der revidierten klinisch-diagnostischen Kriterien aus dem Jahr 2021 gestellt. Eine Vorhersage des Phänotyps, insbesondere des Verlaufs neurologischer Manifestationen und der Tumorentstehung, ist auf Basis des Genotyps bisher nur für vier Genotypen möglich.

METHODEN

- Recherche in der Datenbank der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Augsburg zwischen Januar 2017 und Dezember 2020
- Retrospektiver Vergleich der Diagnosekriterien aus dem Jahr 1997 und 2021 für die identifizierten NF1-PatientInnen
- Evaluation des neurologischen Phänotyps
- KI-basierte Auswertung der bildmorphologischen Daten und Korrelation mit dem neurologischen Phänotyp

ERGEBNISSE

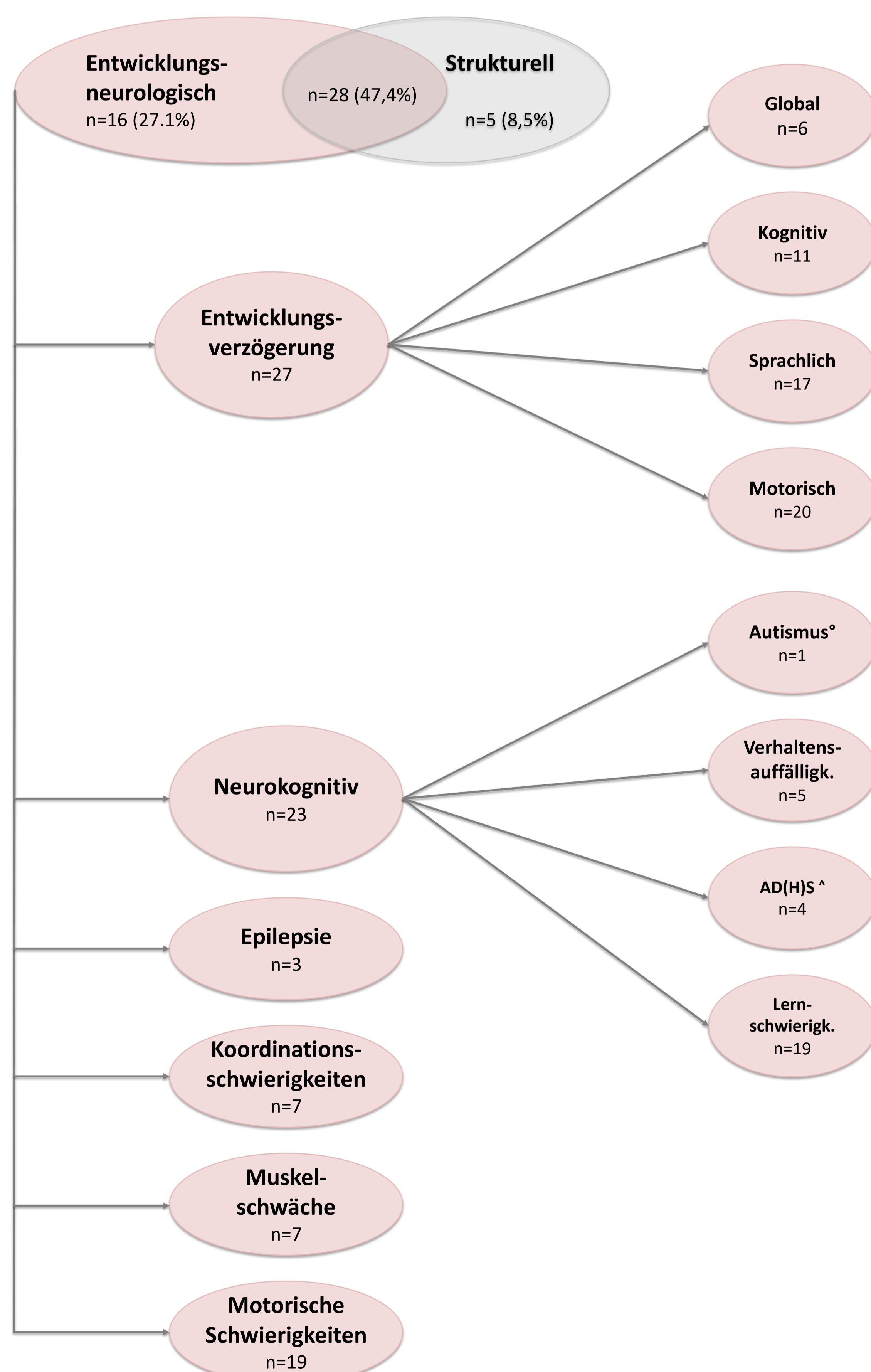
- 75 Kinder und Jugendliche mit (V.a.) NF1 identifiziert
- 11.0 Jahre medianes Alter (1.1 – 22.6 Jahre)
- 35 weiblich and 40 männlich
- 26 PatientInnen mit Nachweis einer pathogenen NF1-Variante

- 49/59 Patient:innen mit gesicherter NF1 mit neurologischen Manifestationen
- Kein Zusammenhang zwischen neurologischem Phänotyp, Lage, Anzahl und/oder Größe der Focal areas of signal intensity (FASI)

	NIH-Kriterien	Revidierte Kriterien	p-Wert
Erstverdacht	44 Patienten (4,1 Jahre)	56 Patienten (3,5 Jahre)	0,0562
Letzte Vorstellung	53 Patienten (10,9 Jahre)	57 Patienten (10,5 Jahre)	0,58

Tabelle 1. Anzahl der PatientInnen mit erfüllten NIH und revidierten Diagnosekriterien bei Erstverdacht und zum letzten Follow-up Zeitpunkt. *

Abbildung 1. Häufigkeiten von neurologische Manifestationen bei 49 von 59 Kindern und Jugendlichen mit gesicherter NF1. ^AD(H)S: Aufmerksamkeitsdefizit(hyperaktivitäts)syndrom ° Autismusspektrumstörung

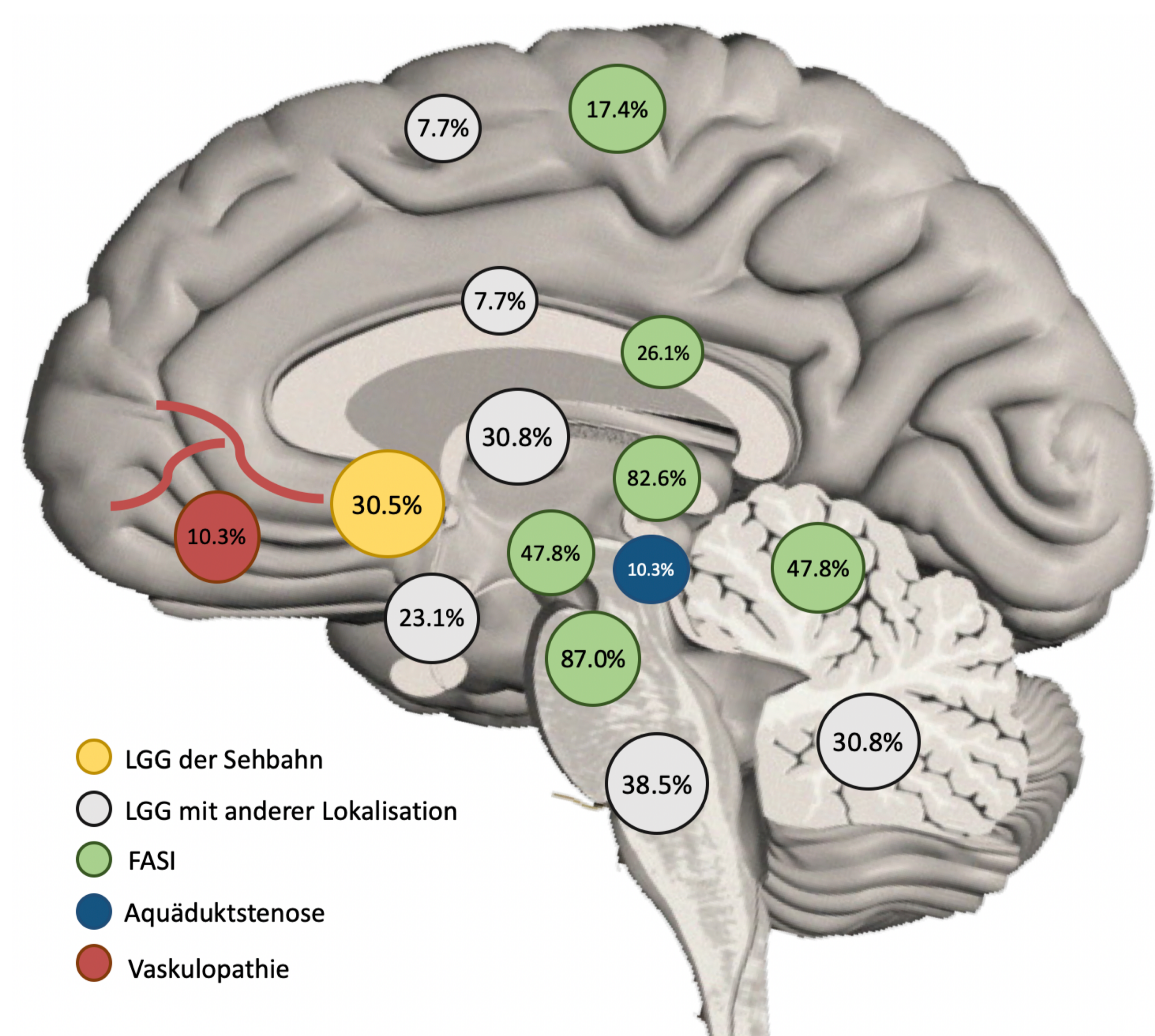


	Erstverdacht	Letzte Vorstellung
	68 (90,7%)	69 (92,0%)
	13 (17,3%)	31 (41,3%)
	8 (10,7%)	27 (36,0%)
	8 (10,7%)	18 (24,0%)
	2 (2,7%)	5 (6,7%)
	2 (2,7%)	2 (2,7%)
	20 (26,7%)	20 (26,7%)

Tabelle 2. Anzahl und Prozentanteil der PatientInnen, bei denen die Diagnosekriterien beim Erstverdacht und zum letzten Follow-up – Zeitpunkt erfüllt sind. *

Bildquelle: Legius et al Genetics in Medicine 2021

Abbildung 2. Strukturelle Manifestationen. Prozentanteil an PatientInnen mit Low-grade-Gliomen (LGG), mit Aquäduktstenose, Focal areas of signal intensity (FASI) und Vaskulopathie von 39 PatientInnen mit MRT-Daten. Die Prozentsätze von LGG (n = 13) und FASI (n = 22) beziehen sich auf die Anzahl an PatientInnen mit hochauflösenden MRT-Bilddatensätzen (n = 23). #



* Angelova – Toshkina et al. Genetics in Medicine 2022

Angelova – Toshkina et al. EJPN 2023

SCHLUSSFOLGERUNG

1. Das breite, heterogene Symptomspektrum erfordert eine interdisziplinäre Versorgung Betroffener.
2. Ein nationales NF1-Register zur einheitlichen und systematischen Phänotypisierung betroffener PatientInnen mit einfachem Zugang für verschiedene Arbeitsgruppe ist notwendige Voraussetzung für wissenschaftliche Projekte auch im longitudinalen Verlauf und zur Verbesserung der Versorgung.