

# Medische begeleiding van kinderen en volwassenen met Neurofibromatose type 1 (NF1)

*Informatie voor (huis)arts en tandarts*

Verantwoording op [www.nvavg.nl](http://www.nvavg.nl)

## Algemeen

De neurocutane aandoening Neurofibromatose type 1 (NF1) is een relatief veelvoorkomende oorzaak van een verstandelijke beperking.

### *Belangrijke kenmerken*

De diagnose kan gesteld worden bij het vóórkomen van  $\geq 2$  klinische criteria (NIH, 1987, zie tabel 1.), en dit is doorgaans voor het 6<sup>e</sup> levensjaar mogelijk. De klinische verschijnselen van NF1 ontwikkelen zich met de leeftijd en zijn zeer divers. Er is een verhoogd risico op maligniteiten.

	Diagnostisch criterium	Prevalentie	Beginleeftijd
1.	Zes of meer café-au-lait maculae van 0,5 cm diameter vóór de puberteit en 1,5 cm na de puberteit.	99% bij volwassenen	Geboorte tot 12 jaar
2.	Sproeten (freckling) in de oksels of liezen.	85%	3 jaar tot adolescentie
3.	Twee of meer Lisch noduli (iris hamartomen).	90-95%	> 3 jaar (meestal rond adolescentie)
4.	Twee of meer (sub)cutane neurofibromen of één of meer plexiforme neurofibromen.	> 99% 30% (zichtbaar) tot 50% (op scans)	> 7jr (meestal late adolescentie); congenitaal aanwezig
5.	Opticusglioom (optic pathway glioma).	15% (waarvan 5% symptomatisch)	Geboorte tot 7-9 jaar
6.	Specifieke botlaesie <ul style="list-style-type: none"><li>- dysplasie van het os sphenoidale;</li><li>- cortex verdunning van de lange pijpbeenderen met of zonder pseudoarthrose)</li></ul>	1-5% 2%	Aangeboren Geboorte tot 3 jaar
7.	1 <sup>e</sup> graads familielid met NF1 volgens bovenstaande criteria (geldt niet van kind naar ouder).	50%	

Tabel 1. Diagnostische criteria voor NF1 met prevalentie en beginleeftijd (naar Zorgstandaard NF1).(5)

Een verstandelijke beperking komt voor bij 4-8% van de patiënten. Problemen met specifieke neuropsychologische subdomeinen, leerproblemen, sociaal-emotionele problemen en gedragsproblemen hebben een belangrijke invloed op het functioneren en zorgen ervoor dat patiënten ook bij een normale intelligentie onder de aandacht van een AVG-arts kunnen komen.

### *Oorzaak en voorkomen*

NF1 wordt veroorzaakt door een heterozygote mutatie in het gen voor het eiwit neurofibromine, op chromosoom 17q11.2. De overerving is autosomaal dominant. In 50% van de gevallen is de aandoening familiair, met hoge intrafamiliale variabiliteit. Met een icidentie van ca. 1:3000 zijn er zo'n 5500 patiënten in Nederland, waarvan zo'n 220-440 met een verstandelijke beperking.

### *Gezondheid*

NF1 kan gepaard gaan met een brede range aan klinische verschijnselen en complicaties, waaronder maligniteiten. De gemiddelde leeftijdsverwachting is 8-15 jaar lager dan de gemiddelde populatie. Zorgvuldige klinische follow-up is daarom essentieel.

## **Klinische kenmerken** (\*= *diagnostisch criterium*)

### *Groei*

Kleine lengte ( $1/3 < -2$  SD), macrocephalie (45%  $> +2$ SD).

Pubertas praecox of pubertas tarda, groeihormoondeficiëntie.

### *Ontwikkeling*

Alle leeftijden: verstandelijke beperking 4-8%, doorgaans licht tot matig. Problemen met specifieke neuropsychologische subdomeinen (visueel-ruimtelijk inzicht en geheugen, aandacht, executieve functies, sociaal inzicht).

0-4 jaar: vertraagd behalen van motore mijlpalen, hyperlaxiteit handen en voeten, lage spierspanning, vertraagde spraak-taal ontwikkeling.

4-16 jaar: leerproblemen (75%, alle domeinen), speciaal onderwijs (40%), Extra ondersteuning op school voor motoriek, taal/spraak, leren en gedrag (85% totaal).

Volwassenen: verminderde arbeidsparticipatie door lichamelijke klachten en cognitieve problemen.

### *Gedrag*

Kinderen: gedragsproblemen met name internaliserend (angst, teruggetrokken, somber), moeheid, in- en doorslaapproblemen (tot 86%), psychiatrische problemen (40% ADHD, 25% ASS), sociaal-emotionele problemen, zwakke sociale vaardigheden, moeite inschatten sociale situaties, slachtoffer van pesten, verlaagde kwaliteit van leven.

Volwassenen: dysthymie (20%), depressie (10%), moeheid, slaapproblemen, moeite met functioneren in relaties, verlaagde kwaliteit van leven o.a. door ervaren van fysieke en cosmetische last.

### *Uiterlijke kenmerken*

Gelaat: hypertelorisme, macrocephalie, frontal bossing, ptosis (congenitaal of door plexiform neurofibroom).

Kleine lengte.

Café au lait maculae (99%, onschuldig)\*.

Freckling (85%, onschuldig)\*.

Lisch Noduli (90%, onschuldig)\*.

Neurofibromen\*:

- cutaan/ subcutaan (geen/ zelden maligne degeneratie, klachten door irritatie en cosmetisch);

- plexiform (50% maar niet alle zichtbaar aan buitenzijde, klachten afhankelijk van locatie, cave ingroei met deformatie/functieverlies, MRI noodzakelijk om uitbreiding en verloop in beeld te brengen. 25% maligne ontaarding, zie MPNST).

Botlaesies (dysplasie os sphenoidale, bowing en pseudoartrose)\*

Scoliose (10-30%, waarvan 10% dystrofisch en progressief).

Pectus excavatum en/of carinatum.

Xanthogranulomata (relatie Juveniele Myelo-monocyttaire Leukemie), pseudoatrofische maculae.

### *Overige klinische kenmerken*

(zie tabel 2, uitgebreider overzicht in klinische samenvatting NF1 van NVAVG, Krab en Smulders).

Verhoogd risico op maligniteiten, o.a.

- MPNST (malignant peripheral nerve sheath tumor, in (jong)volwassenen, life time risk 8-13%, ~25% van patiënten met plexiform neurofibroom. Alarmsymptomen: snelle groei, verandering aspect, functieverlies, pijn. FDG-PET kan foci van maligne ontaarding zichtbaar maken);

- 5-voudig verhoogd risico op borstkanker < 50 jaar,)
- opticus glioom (15-25%, waarvan slechts 5% symptomatisch en dan onder de leeftijd van 9 jaar, alarmsymptomen oa. visusklachten, pubertas praecox, hoofdpijn)\*;
- Laaggradige gliomen (alarmsymptoom o.a. neurologische uitval);
- JMML;
- Gastro-intestinale stromale tumor (GIST, 7%);
- glomustumor onder nagelbed (alarmsymptoom: zeer pijnlijke nagel, niet altijd zichtbare afwijkingen);
- Tweede primaire maligniteiten (21%, contra-indicatie radiotherapie ivm second hit!).

Dysplasie wervelkolom (atlanto-axiale instabiliteit, dislocatie).

Hypertensie (2-3%, cave feochromocytoom, arteria renalis stenose).

CVA (7%, door hypertensie, vasculopathie, Moya Moya).

Cardiovasculaire afwijkingen (27%, waaronder 50% a. pulmonalis stenose).

Osteoporose.

Epilepsie (6-7%, m.n. door corticale dysgenese).

Pubertas praecox of pubertas tarda (1-3%).

Hoofdpijn (20%, meestal onschuldig).

Hydrocephalus (1%).

Perifere neuropathie (4%, relatie met plexiforme neurofibromen).

UBO's (unidentified bright objects; hyperintensiteiten op T2 MRI, onschuldig).

Gehoorsverlies (10%).

### Genetica

In 95% van de patiënten die voldoet aan de klinische criteria, kan een NF1 mutatie worden vastgesteld. Overweeg/bespreek altijd verwijzing voor erfelijkheidsvoorlichting i.v.m. de differentiaal

diagnose met andere aandoeningen met café au lait maculae met soms mildere prognose, beperkte maar belangrijke genotype-fenotype relatie (5% microdeletie met ernstiger klinisch en cognitief beeld), familie-onderzoek (cave: ook maligniteiten bij milde symptomen), en mogelijkheid voor diagnostiek voor en tijdens zwangerschap.

Neurologisch	Oogheelkundig
Hoofdpijn	Glaucoom
Aquaductstenose (met evt. hydrocefalus)	Cornea afwijkingen
Epilepsie	Afwijkingen van het vaatvlies (choroidea)
Cerebrovasculaire accident (CVA, o.a. moyamoya)	Strabismus
Hersentumoren	Myopie
Hyperintense laesies (UBOs)	Congenitale ptosis
Motorische problemen	Huidafwijkingen
Slaapproblemen	Pruritus
Cognitieve – en gedragsproblemen	Subcutane neurofibromen
Maligne perifere nerve sheath tumoren (MPNST)	Tumoren van de vingertoppen
Neuroblastomen	Juveniel xanthogranuloom
	Naevus anemicus
	Lymfoedeem
	Hyperelasticiteit van de huid in combinatie met hypermobilititeit
Orthopedisch	Endocrinologisch/vasculair
Macrocefalie	Feochromocytoom
Pseudoartrose	Centrale pubertas praecox
Kleine gestalte	Groeihormoondeficiëntie
Thorax abnormaliteiten (trechterborst)	Overmaat aan groeihormoon
Osteoporose	Darmtumoren (GIST en carcinoïdumoren)
Dysplasie van de lange pijpbeenderen	Hypertensie
Scoliose	Stenosen
Dysplasie van de wervels	
Hemihypertrofie/gigantisme	
Maligniteiten	
Juvenile myelo monocytair leukemie (JMML)	Borstkanker
Secundaire tumoren	Rhabdomyosarcomen

Tabel 2: overige problemen bij NF1, uit Zorgstandaard NF1. Maligniteiten zijn in rood aangegeven.

## Follow-up: algemene handvaten

- Diagnosestelling en follow-up van NF1-patiënten behoeft een multidisciplinaire aanpak (samenwerking tussen huisarts/ AVG en kinderarts, kinderneuroloog, oogarts, dermatoloog, klinisch geneticus), omdat het een erfelijke aandoening is met complicaties die zich in alle orgaansystemen kunnen voordoen.
  - o Taakverdeling huisarts/AVG en multidisciplinair centrum: zie schema 1.
- Verwijs naar multidisciplinair (expertise) centrum, in ieder geval eenmalig, en bij tekenen van 'ernstige NF1' vaker.
  - o Multidisciplinaire centra: Erasmus MC- Sophia Kinderziekenhuis Rotterdam: NF1 poli ENCORE (kinderen), Daniel Den Hoed Kliniek (W. Taal, volwassenen), MUMC (volwassenen en kinderen), in ontwikkeling: landelijk verspreid NF1 behandelcentra.
  - o Ernstig: o.a. microdeleties, grote (plexiform) neurofibromen, neurologische en/of oogheilkundig belemmering of uitval, reeds aangetoonde maligniteiten of een opticus glioom en jonger dan 17 jaar; (chronische) pijn; belangrijke psychosociale en psychiatrische problematiek (depressiviteit of dysthymie, ASS, ADHD of ADD mét medicatie, verstandelijke beperking); instabiel ziektebeeld (snelle toename van medische klachten of symptomen over de laatste jaren geconstateerd).
- Routinematig vervaardigen van een MRI hersenen zonder klachten is niet geïndiceerd.
- Routinematige beeldvorming om plexiform neurofibromen op te sporen is niet geïndiceerd, wel ten behoeve van het in kaart brengen van uitbreiding en verloop van bekende plexiform neurofibromen.
- Routinematige follow-up door oogarts is na de leeftijd van 9 jaar niet meer nodig.
- Routinematig labonderzoek is niet nodig.
- Routinematige screening op maligniteiten anders dan screening op borstkanker vanaf de leeftijd van 35 jaar is niet zinvol, alertheid op alarmsymptomen en verwijzen bij alarmsymptomen wel.
- Verwijs naar klinisch geneticus, ook voor familie onderzoek
- Besteed extra aandacht aan transitie en bevorderen van autonomie van jongvolwassenen: met name vanwege het hoge risico op MPNST met name op jongvolwassen leeftijd. Geef overzicht van alarmsymptomen mee.
- Start vroeg met screening op leer- en gedragsproblemen (zie schema zorgstandaard NF1).(5)
- Wees laagdrempelig met inzet van gerichte fysiotherapie, ergotherapie, logopedie, neuropsycholoog en andere ondersteuning.

## - Follow-up: schema's medische begeleiding van patiënten met NF1

Leeftijd (jaren)	Diagnose	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18 en ouder
<b>Standaard</b>	A, LO, NO, OHK	Jaarlijks A, LO, NO, OHK						Jaarlijks A, LO, NO, OHK			2 jaarlijks A, LO, NO	A, LO, NO Puberteit	2-jaarlijks A, LO, NO			A, LO, NO Genetische counseling Anticonceptie	Transitie	1 malig A, LO, NO bij neuroloog	
			NPO			NPO						NPO							Jaarlijkse controle bij huisarts (o.a bloeddrukmeting)
																			2 - 5 jaarlijkse specialistische controle (A, LO, NO); Genetische counseling
<b>Op indicatie</b>																			
plexiform neurofibroom, tumor cerebri, maligniteiten								Jaarlijks A, LO, NO, OHK			2 jaarlijks A, LO Jaarlijks NO			2-jaarlijks A, LO, Jaarlijks NO					Minstens jaarlijkse specialistische controle A, LO, NO
Pubertas praecox								Jaarlijks A, LO, NO, OHK			2 jaarlijks A, NO Jaarlijks LO								
<b>Onduidelijke diagnose</b>																			
Incomplete klinische criteria	A, LO, NO, OHK	Jaarlijkse A, LO tot verduidelijking klinisch beeld						Bij verdenking mozaïcisme: 2 jaarlijkse beoordeling A, LO, NO tot verduidelijking klinisch beeld									Counseling klinische genetica		
Mild beeld, DNA negatief	A, LO, NO, OHK						A, LO NO, OHK	Bij verdenking mozaïcisme: 2 jaarlijkse beoordeling A, LO, NO tot verduidelijking klinisch beeld									Counseling klinische genetica		
Kind van ouder met NF1, zonder symptomen	A, LO in 1 <sup>e</sup> levensjaar																		
<b>Expertisecentrum</b>																			
<b>Behandelcentrum</b>																			

A=anamnese, LO = lichamelijk onderzoek kinderarts, NO= lichamelijk onderzoek neuroloog, OHK = oogheekkundige beoordeling, NPO=neuropsychologisch onderzoek

Schema 1: Taakverdeling tussen multidisciplinair/expertise centrum (donkergrijs) en behandelcentrum/huisarts/AVG (lichtgrijs), uit Zorgstandaard NF1, NFNV.(5) Voor belangrijke onderdelen van A, LO en NO door huisarts/ AVG: zie schema 2.

Domein	Aandachtspunten	Kinderen (0-10 jaar)	Adolescenten (10-18 jaar)	Volwassenen (>18 jaar)	Doorverwijzen
<b>Groei</b>	Groei (lengte, gewicht, schedelomtrek, Puberteitsontwikkeling incl. testesvolume)	X	X		Naar kinderarts bij aanwijzingen pubertas praecox of groeihormoondeficiëntie <sup>a</sup>
<b>Huid</b>	Huidafwijkingen (waaronder diagnostische criteria: café-au-lait maculae, Freckling, cutane en subcutane neurofibromen)	X	X	X	Dermatoloog bij diagnosestelling, pseudoatrofische maculae, xantogranulomata (relatie JMML), multidisciplinair centrum bij wens tot verwijdering
	Plexiforme neurofibromen (klachten, uitval, locatie, consistentie, afmeting)	X	X	X	Multidisciplinair team voor overname follow-up <sup>b</sup> , tevens bij groei, pijn, uitval, onduidelijke uitbreiding.
	MRI plexiforme neurofibromen (uitbreiding, verloop)	P	P	P	Evt. i.o.m. multidisciplinair team
<b>Maligniteiten</b>	Alertheid op alarmsymptomen voor MPNST (ook indien geen zichtbaar plexiform neurofibroom)	X	X	X	Multidisciplinair team bij alarmsymptomen
	Borstkanker screening			X <sup>c</sup>	Multidisciplinair team bij afwijkingen
	Alertheid op tekenen van overige maligniteiten	X	X	X	Multidisciplinair team bij alarmsymptomen, overleg met multidisciplinair team voorafgaand aan behandeling niet-NF1 gerelateerde maligniteiten i.v.m. risico secundaire maligniteiten na bestraling/chemotherapie.
<b>Orthopedisch</b>	Screenen op dysplasie os sphenoidale, bowing lange pijpbeenderen, pseudoartrose, werveldysplasie	X	X	X	Multidisciplinair team bij afwijkingen
	Scoliose	X	X	P	Orthooped bij progressie (cave dystrofisch type).
	Deformiteiten thorax	X	X	P	
	Osteoporose: calcium, vitamine D, aanwijzingen fracturen <sup>d</sup>	X	X	X	
<b>Ogen</b>	Visus <sup>e</sup>	X <sup>e</sup>	P <sup>f</sup>	P <sup>f</sup>	Multidisciplinair team bij alarmsymptomen
	Lisch noduli	X <sup>g</sup>	X <sup>g</sup>	X <sup>g</sup>	Oogarts voor spleetlamp onderzoek in kader van diagnostisch traject
<b>Neurologisch</b>	Neurologische uitvals- en prikkelingsverschijnselen	X	X	X	Multidisciplinair team indien aanwezig
	Uitvragen epilepsie	X	X	X	Neuroloog van multidisciplinair team indien epilepsie aanwezig (vaak corticale dysplasie)
	Uitvragen hoofdpijn	X	X	X	Neuroloog van multidisciplinair team bij

					alarmsymptomen
	Gehoor	X	X	X <sup>f</sup>	
	Uitvragen slaapproblemen, evt. behandeling	X	X	X	Eventueel voor diagnostiek naar oorzaak
<b>Hart en vaten</b>	Cardiovasculaire afwijkingen	X	P	P	Echo cor ter duiding van soufflé of bloeddrukverschil armen
	Bloeddruk <sup>h</sup>	X <sup>h</sup>	X <sup>h</sup>	X <sup>h</sup>	Multidisciplinair team bij hypertensie (cave feochromocytoom, a. renalis dysplasie)
	Cerebrovasculaire aandoeningen	P	P	P	Bij klachten
<b>Gastro-intestinaal</b>	Obstipatie	X	X	X	Multidisciplinair team bij aanwijzingen voor GIST/(plexiform) neurofibroom (ernstige obstipatie, obstructie, anemie, persisterende vage MDL-klachten)
<b>Ontwikkeling</b>	Psychomotore ontwikkeling (incl. spraak/taal en emotionele ontwikkeling)	X	X		Logopedist, fysiotherapeut, revalidatiearts etc. voor diagnostiek en/of gerichte behandeling
	Niveaubepaling	X <sup>e</sup>	X <sup>e</sup>	X <sup>e</sup>	Neuropsycholoog (voor NPO, schooladvies)
<b>Gedrag</b>	Screening gedragsproblemen, sociaal-emotionele problemen	X	X	X	Evt via gedragsdeskundige/ neuropsycholoog.
	Tekenen ASS, ADHD, stemmingsstoornissen	X	X	X	Evt verwijzing (kinder)psychiater
<b>Klinisch genetisch</b>	Onderzoek bij patiënt <sup>i</sup>	X	X	X	Overleg met/ verwijzing naar klinisch geneticus
	Onderzoek bij familieleden (kinderwens, familie onderzoek) <sup>i</sup>	P	P	P	Naar klinisch geneticus
<b>Radiologisch onderzoek</b>	Radiodiagnostiek (MRI hersenen/elders, röntgenfoto's): alléén op indicatie	P	P	P	Doorverwijzen naar multidisciplinair team bij afwijkingen
	Preoperatieve halswervelfoto's in 2 richtingen (werveldysplasie).	P	P	P	Doorverwijzen naar multidisciplinair team en overleg met anesthesioloog bij afwijkingen
<b>Transitie</b>	Bevorderen van autonomie, wijzen op alarmsymptomen voor MPNST, belang follow-up en jaarlijkse controle bloeddruk <sup>j</sup>		X	X	Multidisciplinair team, klinisch geneticus bij gerichte vragen <sup>h</sup>

Schema 2: klinische vervolging door huisarts / AVG. Zie schema 1 voor specifieke frequentie van onderzoeken per leeftijdscategorie en taakverdeling tussen multidisciplinair/expertise centrum en behandelcentrum/huisarts/AVG. X = gerichte aandacht; P= op indicatie. <sup>a</sup>Zie NVK leidraad voor criteria.(4) <sup>b</sup>Voor tijdstippen, zie schema <sup>c</sup>Mammografie jaarlijks vanaf lft. 35 jaar, na lft. 50 jaar reguliere follow-up. <sup>d</sup>diagnostiek en suppletie volgens NHG richtlijn osteoporose. <sup>e</sup>Zie NVK Leidraad voor schema.(4) <sup>f</sup>Verder volgens NVAVG richtlijn. 1. <sup>g</sup>indien nog niet vastgesteld, niet zinvol voor adolescentie. <sup>h</sup>Bloeddrukmeting dient jaarlijks te gebeuren bij huisarts/AVG. <sup>i</sup>zie samenvatting Neurofibromatose type 1 voor indicaties.(6) <sup>j</sup>Zie brochure spotlight op NF1 voor beschikbare programma's voor transitie en onderwerpen.(9)



## Meer informatie

Geselecteerde reviews over klinische follow up,(1-3) protocollen voor medische begeleiding,(4-6) en brochures (7-9):

1. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, Moss C, Willshaw H, Evans DG, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. J Med Genet. 2007;44(2):81-8.
2. Hirbe AC, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. Lancet Neurol. 2014;13(8):834-43.
3. Hersh JH, American Academy of Pediatrics Committee on G. Health supervision for children with neurofibromatosis. Pediatrics. 2008;121(3):633-42.
4. Oostenbrink R DG-BA, Catsman-Berrevoets CE, Namens Expertisecentrum Erfelijke neuro- cognitieve ontwikkelingsstoornissen Rotterdam Erasmus MC (ENCORE). NVK-leidraad voor de medische begeleiding van kinderen met neurofibromatosis type 1. 2011.
5. Zorgstandaard Neurofibromatose type 1. Neurofibromatose Vereniging Nederland; 2015.
6. Krab LC, Smulders B. Neurofibromatose type 1. Beknopte samenvatting n.a.v. referaat AVG-opleiding en opleiding Klinische Genetica Erasmus MC. . AVG opleiding; 2017.
7. Vaart van der T. Brochure: Neurofibromatose type 1, een beschrijving van NF1 voor patiënten en familie. NFDN; 2011.
8. Krab LC. Brochure: Niet altijd zichtbaar, Sociaal-emotionele en leerproblemen bij kinderen en jongeren met Neurofibromatose type 1. Informatie en tips voor ouders, kinderen, jongeren, leerkrachten en begeleiders. NFDN; 2014.
9. Rietman AB. Brochure: Spotlight op jongeren met NF1, Informatie over sociaal-emotionele en leerproblemen voor jongeren en jongvolwassenen met Neurofibromatose type 1 en voor de mensen om hen heen. NFDN; 2016.

Dit is een product van de opleiding tot AVG

© 2017