

NEUROFIBROMATOSE TYPE1, (Ziekte van Von Recklinghausen)

Neurofibromatose is een progressieve autosomaal dominante erfelijke aandoening die reeds op kinderleeftijd tot uiting kan komen. Diagnose bij het kind is mogelijk en belangrijk om mogelijke verwickelingen zoals groeistoornissen, leer- en gedragsstoornissen, hypertensie (hoge bloeddruk) nervus opticus glioma tijdig te detecteren en te behandelen. Het beeld van neurofibromatose ontplooit zich verder naarmate het kind ouder wordt. Naast aandacht voor de lichamelijke kenmerken is het essentieel dat ook de psychosociale aspecten van deze ziekte gevolgd worden. Een multidisciplinaire (half)jaarlijkse raadpleging bij een gespecialiseerd NF-team is dan ook onontbeerlijk om het kind en zijn ouders goed te begeleiden.

Neurofibromatose type 1, is een autosomaal dominante erfelijke progressieve aandoening die 1:3500 mensen treft. Ca de helft daarvan zal daar geen of weinig hinder van ondervinden. De andere helft zal op een bepaalde leeftijd medische ondersteuning moeten krijgen. Een vierde kan ernstige problemen hebben door de evoluerende verwickelingen die chronische pijn en skeletafwijkingen kunnen veroorzaken. 50 à 75% van hen zal te kampen hebben met leer- en gedragsstoornissen. In sommige gevallen veroorzaakt NF ook gezichts- en gehoorafwijkingen en ook hersentumoren kunnen voorkomen. Ernstige afwijkingen zijn altijd reeds bij de geboorte aanwezig en zullen zich later zelden meer voordoen.

Technische onderzoeken worden verricht voor zover deze geïndiceerd zijn vanuit de anamnese en het klinisch onderzoek. In ieder geval is multidisciplinair onderzoek en behandeling aangewezen om de kinderen en hun ouders zo goed mogelijk te begeleiden bij deze complexe aandoening. Gedetailleerde medische verslagen zijn bovendien een waardevolle hulp voor therapeuten en leerkrachten bij de begeleiding van kinderen met leer- en gedragsstoornissen tengevolge van neurofibromatose.

Symptomen bij neurofibromatose type 1

NF kan oorzaak zijn van talloze afwijkingen. Het is nuttig hier de meest frequente symptomen te beschrijven, maar daarbij dienen we te verduidelijken dat ze nooit allemaal voorkomen bij éénzelfde patiënt, en met uitzondering van de café-au-lait vlekken en de neurofibromen ~ de meest kenmerkende symptomen van deze aandoening ~ eerder zeldzaam zijn.

Huidafwijkingen:

Deze zijn dikwijls de aanleiding tot het stellen van de diagnose en vormen de stigmata die vele NF patiënten het gevoel van zich "bekeken" voelen oproepen. Geen enkel van de hieronder beschreven afwijkingen is echter op zichzelf strikt pathognomonisch (kenmerkend) voor NF1.

- Café-au-lait vlekken: Zes of meer van deze pigmentvlekken komen uiteindelijk bij alle NF1 patiënten voor. De kleur is meestal lichtbruin, maar kan zeer donker zijn bij kleurlingen of ook zeer licht bij personen met een lichte huidkleur. In dit laatste geval kan de dermatologische ontdekking met een Woodlamp (UV lamp) worden bevorderd.

- Freckling: Deze sproetjes, kleine café-au-lait vlekjes, komen voor in de axilla, oksels, liezen of op andere plaatsen die niet snel aan de zon worden blootgesteld. Freckling is sterk suggestief voor NF1. Het fenomeen komt zelden ook voor bij normale individuen of in geval van vrij zeldzame andere ziekten.

- Neurofibromen: Doen zich voor als licht verheven of koepelvormige, roze, zachte gezwellletjes in de huid. Vaak, jaren later, worden ze groter en verwerven ze een gesteeld gedeelte. Twee of meer neurofibromen zijn een diagnostisch kenmerk voor NF1.

Neurologische afwijkingen:

Hoewel ze minder opvallend zijn dan de huidafwijkingen, hebben neurologische afwijkingen gewoonlijk meer gevolgen voor de NF1 patiënt. Men onderscheidt neurologische ontwikkelingsstoornissen en tumoren van neurogene oorsprong.

- neurologische ontwikkelingsstoornissen:

1) Structurele afwijkingen: megalencefalie en/of neuronale migratie- of differentiatie-stoornissen, zichtbaar als hyperintense signalen in T2 gewogen MRI beelden van de hersenen, zouden niet zelden met achterstand in de psychomotorische ontwikkeling of minstens met hersenstoornissen geassocieerd zijn.

Hydrocefalie komt voor bij NF1 en kan behandeling vereisen zoals in het geval van andere oorzaken.

Cerebrovasculaire complicaties (zowel uschemisch als hemorragisch) zijn frequenter bij NF1 patiënten dan in de gewone bevolking. De verklaring hiervan dient gezocht te worden in structuurveranderingen van de bloedvatwand met secundair vernauwde lumina als gevolg.

2) Functionele afwijkingen: leerstoornissen worden zeer veelvuldig opgemerkt onder NF1 patiënten; ook epilepsie is vrij frequent met NF1 geassocieerd.

- tumoren van neurogene oorsprong:

1) Perifere zenuwstelsel: neurofibromen kunnen niet alleen in de huidzenuwen, maar ook langs de dieper gelegen zenuwen in het gehele lichaam optreden. Soms kunnen ze zenuwcompressie veroorzaken.

Plexiforme neurofibromen zijn meer diffuus en kunnen verscheidene grotere zenuwen aantasten in één lichaamsdeel. Dit kan aanleiding geven tot vervorming en reuzengroei van een lidmaat of gelaatshelft. Ze zijn soms geassocieerd met huidafwijkingen zoals hyperpigmentatie of haargroei.

Gewone zowel als plexiforme neurofibromen nemen in omvang toe met de leeftijd. Ze zijn aanwezig doch niet vaak klinisch relevant voor de puberteit. Maligne degeneratie van neurofibromen komt zelden voor. Neurofibrosarcomen ontstaan eerder de novo.

2) Centrale zenuwstelsel: tumoren van het centrale zenuwstelsel zijn vrij zeldzaam.

Het meest frequent is het glioma van de nervus en tractus opticus met een progressieve aantasting van het gezichtsveld. Eigenlijk is deze vorm van het natuurlijk verloop of deze ontwikkeling vaak op kinderleeftijd aanwezig.

Pilocytaire astrocytomen komen vooral bij kinderen voor, in tegenstelling tot de gewone astrocytomen; in 5% van de NF1 pati; in 5% van de NF1 patiënten treft men spinale neurofibromen aan.

Verschijnselen in het oog:

Lisch noduli (gepigmenteerde irishamartoma's) komen bij nagenoeg alle volwassen NF1 patiënten voor. Zij zijn specifiek voor NF1. De orbita (oogkas) kan misvormd worden door een plexiform neurofibroom. Dit kan ook aanleiding geven tot glaucoom (groene staar).

Bewegingsstelsel:

Scoliose komt bij NF1 patiënten frequenter voor dan in de gewone bevolking. Ze begint ook op jongere leeftijd, dikwijls reeds prepubertair. Er worden twee vormen beschreven. Het meest frequent is de gewone C-vormige scoliose die zich over 8 – 10 wervels uitstrekt. Daarnaast komt ook een scoliose met scherpe hoek voor (niet minder dan 5 betrokken wervels). Deze laatste zou specifiek zijn voor NF1 en een slechte prognose hebben. Andere botafwijkingen die meer voorkomen zijn korte gestalte, kromming van lange beenderen (vooral tibia, scheenbeen), pseudoartrose, reuzegroei van een bot secundair op een plexiform neurofibroom, dysplasie van het os sphenoidale, thoracale meningokele en spondylolisthesis.

Endocriene verschijnselen:

Een pheocromosytoma zou bij 2% van de NF1 patiënten optreden. Het moet actief worden opgespoord in geval van arteriële hypertensie. Medullaire carcinomen van de schildklier en cardinoïde tumoren zijn ook frequenter in NF1 dan in de algemene bevolking. Kleine gestalte is frequenter (16%) met NF1 geassocieerd, maar vermoedelijk op verschillende grondslagen verklaarbaar. Gigantisme, galactorroe- amenoroe, vervroegde of vertraagde puberteit zijn zeldzaam bij NF1, maar soms met intracraniale tumoren geassocieerd.

Oncologische aspecten:

NF1 patiënten hebben een verhoogde kans (15%) op maligne (kwaadaardige) tumoren, meer bepaald op tumoren afkomstig van de crista neuroalis dan op tumoren van andere kiemblad oorsprong.

crista neuroalis tumoren: tumoren van het perifeer en centraal zenuwstelsel of endocrinologische tumoren.

niet crista neuroalis tumoren: kinderen met NF1 hebben een verhoogd risico op niet lymfoblastische leukemie in tegenstelling tot andere kinderen bij wie lymfoblastische leukemie het meest frequent is.

Rhabdomyosarcoma blijkt ook geassocieerd met NF1, terwijl een zwakke correlatie werd aangetoond met Wilms tumoren van de nier.

DIAGNOSE

In tegenstelling tot wat vaak gedacht wordt, is het in de meeste gevallen goed mogelijk om al op jonge leeftijd, zelfs in de neonatale periode, de diagnose van neurofibromatose type 1 te stellen. Als belangrijkste diagnostisch instrument worden criteria gebruikt die opgesteld werden in 1987 op de National Institutes of Health Conference over neurofibromatose.

- 6 of meer café au lait vlekken met een minimale doorsnede van 1,5 cm postpuberaal of 0,5 cm prepuberaal.
- ten minste 2 neurofibromen of 1 plexiform neurofibroom.
- freckling in oksels en/of liezen.
- opticusgloom.
- ten minste 2 Lisch noduli.
- specifiek primair botdefect (- sferoïddysplasie, - pseudo-artrose).
- een eerstegraads familielid met NF-1 volgens bovenstaand criteria.

Studies wijzen uit dat tot 94% van de onderzochte groepen kinderen binnen deze criteria vallen. Voor jonge kinderen zal men zich vooral baseren op het aantal café au lait vlekken en op de aanwezigheid van een eerstegraads familielid met NF1. Minder frequent treft men bij kinderen een nervus opticus gloom, een botletsel of een plexiform neurofibroom aan.

Wanneer klinisch onderzoek bij een jong kind onvoldoende elementen oplevert om volgens de NIH criteria de diagnose te stellen, blijft het mogelijk dat dit kind toch aan neurofibromatose lijdt. Dit is meestal het geval bij jonge kinderen met een negatieve familiale anamnese. 40 à 50% van alle NF1 patiënten heeft een nieuwe mutatie.

De mutatiefrequentie van neurofibromatose is zeer hoog: 1:3500, slechts ongeveer de helft van de neurofibromatosepatiënten heeft een ouder met neurofibromatose. Het is derhalve belangrijk een jong kind met alleen café au lait vlekken en geen neurofibromatoseverwanten op regelmatige tijdstippen op te volgen. De ouders te snel geruststellen is niet de juiste benadering. Ondanks het feit dat er volwassenen zijn die niet aan de NIH-criteria voldoen, maar naar alle waarschijnlijkheid toch de aandoening hebben (bv. moeder van de patiënt heeft neurofibromatose zoals de patiënt zelf, maar zij heeft slechts één neurofibroom en twee café au lait vlekken), kan men pas stellen dat het kind de aandoening niet heeft wanneer het zonder enig symptoom blijft na de pubertijd. Men mag evenwel hopen dat in de toekomst de diagnostische probleemgevallen zullen kunnen opgelost worden door middel van DNA-onderzoek. De leeftijd waarop de diagnose formeel wordt vastgesteld, is geen prognose voor de ernst van de evolutie of voor de aard van de te verwachten verwickelingen. Integendeel, een vroegtijdige diagnose met een vroegtijdige counseling over alle aspecten van de aandoening, kan tijdige en adequate detectie van complicaties mogelijk maken zodat men uiteindelijk prognostisch voordeel behaalt. Wel moet men waakzaam blijven ouders niet onnodig ongerust te maken gezien het risico op ernstige verwickelingen relatief laag blijft.

LEEFTIJDGEBONDEN SYMPTOMEN

Neurofibromatose is een aandoening met een zeer grote variatie in de ernst en de aard van de symptomen. De meest frequente kenmerken zijn de café au lait vlekken, de neurofibromen en de Lisch noduli. Daarnaast kunnen erg uiteen lopende verwickelingen op verschillende leeftijden voorkomen.

Zuigelingen en peutertijd:

De belangrijkste symptomen in de zuigelingen en peuterleeftijd zijn de café au lait vlekken en de congenitale plexiforme neurofibromen. Bij het opmerken van meerdere café au lait vlekken bij een kind moet neurofibromatose ernstig overwogen worden. Dit soort vlekken wordt echter ook aangetroffen, zij het in mindere mate, bij enkele andere, minder frequente, aandoeningen. De plexiforme neurofibromen zijn aangeboren. Ze kunnen vanaf de geboorte reeds zeer groot zijn. Ze liggen meestal onder vrij grote huidgebieden gekenmerkt door huidverkleuring en/of beharing. De functionele en esthetische last die daardoor wordt veroorzaakt kan zeer groot zijn zodat begrijpelijkerwijze wordt aangedrongen excisie, het uitsnijden van een ziek deel. Men moet echter uiterst voorzichtig zijn bij het nemen van een dergelijke beslissing, omdat een chirurgische wegname van deze worstachtige klus van verdikte zenuwvezels niet eenvoudig is, mutilatie moeilijk vermeden kan worden en het eindresultaat zelden bevredigend is.

Een bijkomend criterium dat niet in de lijst van het NIH werd opgenomen is macrocefalie (groot hoofd) zonder hydrocefalie. Tot 44% van de kinderen in de overzichtsstudies heeft een hoofdomtrek die vanaf de geboorte boven de 97^{ste} centiellijn gelegen is en deze eigen lijn, boven de normale spreiding, blijft volgen. Nauwkeurig volgen van de evolutie van de hoofdomtrek is dus zeker aangewezen, een abrupte toename die mogelijk kan wijzen op een intracranieel ruimte-innemend proces, kan aldus vroegtijdig gedetecteerd worden. De dokter die bij een kind een te grote hoofdomtrek meet, moet als het ware reflexmatig de aanwezigheid van café au lait vlekken nagaan.

Reeds tijdens het eerste levensjaar kunnen bepaalde verwickelingen van neurofibromatose type 1 duidelijk worden. Tot deze groep behoren: uitgesproken buiging van een lang been, pseudo-artrosevorming, segmentaire hypertrofie, fibromen van het nervus opticus of van het opticus chiasma met gezichtsstoornissen, epilepsie. Het meest door abnormale buiging getroffen lang been is de tibia. Wanneer hierin fractures optreden, is het risico op pseudo-artrosevorming zeer groot. Segmentaire hypertrofie (overmatige ontwikkeling) van een lidmaat of lichaamsdeel komt vaker voor in associatie met een subcutaan neurofibroom. Bij 15% van de kinderen met neurofibromatose type 1 ontstaat een nervus opticus glioom. Bij een derde worden gezichtsproblemen gemeld. De stoornissen ten gevolge van dit glioom treden meestal traag progressief op. Omdat het cranium (schedel) van het jonge kind zich bovendien gemakkelijk aanpast aan eerder kleine tumoren, wordt de diagnose soms pas gesteld op late leeftijd. Onderzoek naar de aard en de focus van de epilepsie bij neurofibromatose type 1 patiënten is uiteraard nodig, doch vaak frustrerend omdat regelmatig geen pathofysiologische verklaring voor de aanvallen kan worden gevonden.

Lagere schoolleeftijd

In de schoolgaande leeftijd zal een ander handteken van de aandoening, nl. de Lisch Noduli, helpen bij het stellen van de klinische diagnose. Vanaf de leeftijd van 6 jaar neemt het percentage kinderen met deze kleine noduli of iris-hamartomen rechtlijnig toe om tot 95% te komen bij volwassen neurofibromatose type 1 patiënten. Deze onschuldige gezwellletjes in het regenboogvlies kunnen het best gezien worden met behulp van een spleetlamponderzoek. Ze veroorzaken op geen enkele manier problemen en zijn enkel van nut bij het stellen van de diagnose. Het is ook in deze leeftijdsgroep, 10 à 12jaar, dat men de eerste cutane neurofibromen kan zien groeien. Hiervoor is de veranderende hormonen-huishouding verantwoordelijk. Naast deze twee symptomen, belangrijk voor het stellen van de diagnose van neurofibromatose type 1, worden vooral bij wat oudere kinderen nog relatief frequent andere vrij belangrijke problemen vastgesteld.

Een eerste groep van problemen omvat leer-, spraak- en taal- en gedragsstoornissen. Bij meer dan de helft van de kinderen met neurofibromatose type 1 komen deze voor. Meestal ligt het intelligentiequotiënt van kinderen met neurofibromatose type 1 op of net onder het gemiddelde der normale leeftijdgenoten. Men kan hen gemiddeld iets zwakker begaafd noemen, maar een echt mentale handicap wordt slechts in 5 à 8% van de gevallen aangetroffen en dan gewoonlijk in slechts lichte mate. Ondanks hun normale intelligentie hebben neurofibromatose type 1 kinderen in het gewone onderwijs regelmatig problemen. Uit de literatuur blijkt dat het om gevarieerde en ernstige leerstoornissen gaat, die tot op heden niet verklaard kunnen worden. Het gaat om 'gezonde' neurofibromatose type 1 kinderen zonder enige klinisch aantoonbaar teken van hersendysfunctie.

30 à 50% van de kinderen met neurofibromatose type 1 vertoont een of andere eenvoudige of complexe leerstoornis terwijl in de gewone populatie slechts 8% van de kinderen dergelijke problemen heeft. DE stoornissen zijn terug te voeren tot stoornissen in de visuo-spatiële en perceptuele organisatie (ruimtelijk inzicht) en motorische stoornissen. De motorische problemen situeren zich zowel op het fijn-motorische (oa. schrijfmotoriek) als op het grof-motorisch vlak (oa. coördinatie en evenwicht). Daarnaast vertonen deze kinderen vaak ernstige concentratieproblemen. De spraak- en taalstoornissen omvatten articulatieproblemen naast andere motorische spraakstoornissen en eveneens heesheid en hypernasaliteit van de stem. De gedragsstoornissen bij jonge neurofibromatose type 1 kinderen uiten zich in druk en overbeweeglijk gedrag, maar op latere leeftijd zien we meer en meer de sociale teruggetrokkenheid en depressie op de voorgrond treden.

Er wordt momenteel veel onderzoek gedaan naar een verband tussen deze leer- en gedragsstoornissen en de bevindingen uit klinisch onderzoek en vooral van het meer recente MRI-onderzoek van de hersenen bij kinderen met neurofibromatose type 1. Bij zowat 50% van de kinderen met neurofibromatose type 1 zouden afwijkende bevindingen op MRI-onderzoek worden aangetroffen. Het gaat om de zgn. UBO's (Unidentified Bright Objects), meestal gelegen in de diepere hersenstructuren. De UBO's worden niet gezien bij CT-scan-opnamen en hebben geen ruimteffect. Zij reageren niet op contraststoffen. Zij zijn geen indicatie tot heelkundige ingreep. Bijgevolg is er geen patholoog-anatomische kennis over deze vlekken. Bij volwassen neurofibromatose type 1 patiënten worden deze vlekken minder vaak aangetroffen. Tot op heden wordt geen correlatie gevonden tussen de klinische probleem en/of leer- en gedragsstoornissen enerzijds en de aanwezigheid van intracraniële UBO's.

Een tweede groep van problemen of verwickelingen tijdens de kindertijd is van lichamelijke aard. Op deze leeftijd moet men bedacht zijn op de ontwikkeling van een scoliose of kyfoscoliose die bij kinderen met neurofibromatose type 1 snel ernstige vormen kan aannemen. Afwijkingen van de groei en van de geslachtelijke maturatie kunnen nu eveneens duidelijk worden. Zowel overgroei als achterblijven in de groei werden vastgesteld, en daarbij blijkt dat het laatste vaker voorkomt. Bij kinderen met neurofibromatose type 1 kan de puberteit zowel vervroegd als te laat optreden. Op de eerste plaats moet nagegaan worden of een tumoraal proces in de hypothalamus niet de oorzaak vormt. In de meeste gevallen gaat het echter om zgn. idiopathische vormen. Het is ook in deze leeftijdsgroep dat zeldzame kwaadaardige ontaarding van NF1-hamartomata wordt opgemerkt. Neurofibromatose type 1 patiënten van welke leeftijd ook, vertonen een matig verhoogd (15%) algemeen risico op kanker. Het risico bij kinderen is lager. Tumorale processen die toch op kinderleeftijd vaker bij neurofibromatose type 1 patiënten worden gezien zijn: neurofibro-sarcomata en nonlymfocyttaire leukemie.

Puberteit en adolescentie

Tijdens de puberteit neemt het aantal cutane en subcutane neurofibromen toe. De bloeddruk moet een aandachtspunt blijven bij het volgen van deze kinderen vermits hypertensie hier kan optreden ten gevolge van verschillende complicaties zoals ondermeer een nierarteriostenose of feochromocytomen. In de tienerjaren begint de psychosociale last zowel door esthetische dysfiguratie als door de mogelijke verwickelingen zwaar te wegen. Sociale isolatie is een veel voorkomend probleem.

FOLLOW UP VAN KINDEREN MET NF1

Gezien de ingebouwde potentiële progressiviteit van de letsels, kenmerkend voor neurofibromatose type 1, moet de patiënt vanaf de diagnose goed worden gevolgd.

Bij het eerste contact met een kind met neurofibromatose type 1 moeten naast de persoonlijke anamnese en het grondig klinisch onderzoek, de groeiparameters, de bloeddruk en de gevonden afwijkingen nauwkeurig worden opgetekend. Een grondige familiale anamnese is een essentiële opdracht, zo nodig aangevuld met klinisch onderzoek van andere familieleden. Er bestaat in de literatuur nogal wat discussie over welke technische onderzoeken de basisinformatie moeten leveren. Algemeen wordt toch aangenomen dat een visus- en gehooronderzoek en een neuro-radiologisch onderzoek (CT-scan of MRI-scan) van de hersenen tot deze basisgegevens moeten bijdragen. Bijkomende onderzoeken worden alleen voorgesteld vanuit indicaties gedistilleerd uit de anamnese en het klinisch onderzoek. Bij vervolgsconsultaties behoudt de anamnese en het klinisch onderzoek het centrale belang. Alleen het oogonderzoek wordt jaarlijks herhaald. Andere onderzoeken volgen slechts na specifieke indicatie.

Veel beter dan een kind voor initieel en opvolgingsonderzoek op verschillende gespecialiseerde raadplegingen voor te stellen, wordt het kind het best gevolgd door een vast team van artsen en paramedici op een multidisciplinaire raadpleging. De coördinator van deze groep artsen regelt en volgt de bijkomende technische en andere consulten op, zodat telkens één arts het overzicht over het hele dossier behoudt. Tot de leeftijd van ongeveer 10 jaar is het aangewezen kinderen met neurofibromatose type 1 en hun nauwste verwanten halfjaarlijks bij het NF-team te zien. Nadien kan dit eventueel teruggebracht worden tot jaarlijkse contacten.

Neurofibromatose kan reeds op kinderleeftijd formeel worden vastgesteld in de overgrote meerderheid van de gevallen. Eens de diagnose gesteld, moeten neurofibromatose type 1 kinderen zeker verder worden gevolgd, met grondige aandacht zowel voor lichamelijke problemen als voor psychische ontwikkeling, om vroegtijdig eventuele verwickelingen, individueel erg variabel, te kunnen detecteren en behandelen. Belangrijk hier zijn oa. het nervus opticus glioom, de groeistoornissen en de leer- en gedragsstoornissen. Leerstoornissen (LS) vertegenwoordigen wellicht het meest voorkomende probleem in de kinderleeftijd van neurofibromatose type 1 patiënten, daarom moet hier meer aandacht voor zijn.

EVOLUTIE IN HET WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK

Identificatie en karakterisatie van het gen voor neurofibromatose type 1.

Het menselijk neurofibromatose type 1 gen werd gelokaliseerd op chromosoom 17. Het door het gen gecodeerde proteïnen neurofibromine, komt in alle weefsels voor. Een specifiek domein in het neurofibromatose type 1 gen, het zgn. GAP-related domein, intergeert met het ras-proteïne: door de interactie wordt het actieve ras-proteïne omgezet in zijn niet actieve vorm. Het verlies van de functie van neurofibromine, tgv. Mutatie, zou dan leiden tot proliferatie van de getroffen cellen. Het moleculair onderzoek naar mutaties verantwoordelijk voor neurofibromatose type 1 is volop aan de gang. Handicaps bij dit onderzoek zijn echter de grootte van het gen en het ontbreken van een zgn. 'hot-spot' voor mutaties. Door middel van koppelingsonderzoek is presymptomatische DNA diagnose wel mogelijk in de meeste neurofibromatose type 1 families.

Plaats van het gen in het menselijk genoom.

In vele gevallen wordt de eerste stap naar ontsluiting en volledige opheldering van de structuur van een gen voorafgegaan door de ontdekking van zijn preciese plaats in het genoom van een organisme. Dit gebeurde ook voor het neurofibromatose type 1 gen bij de mens. De eerste aanwijzingen dat het gen verantwoordelijk voor neurofibromatose type 1 zich bevindt op chromosoom 17 dateren van 1987. Verder koppelingsonderzoek bevestigde de oorspronkelijke bevindingen en had de meer precieze lokalisatie van het gen op het proximale deel van de lange arm van chromosoom 17 voor gevolg.

DNA diagnostiek: Sinds het neurofibromatose type 1 gen werd gelokaliseerd (1987) op de lange arm van chromosoom 17 ter hoogte van 17q11.2 is de kennis van het gen sterk toegenomen, waardoor presymptomatische diagnose en zelfs prenatale DNA diagnose met grote accuraatheid mogelijk wordt. Hiervoor maakt men gebruik van polyforme DNA merkers die hetzij nauw gekoppeld zijn met het neurofibromatose type 1 gen, hetzij in het neurofibromatose type 1 gen zelf gelegen zijn. Het DNA onderzoek werd aldus een waardevolle aanwinst in de presymptomatische en prenatale diagnostiek van neurofibromatose type 1 en in de begeleiding van raadgeving aan neurofibromatose type 1 patiënten.

Een essentiële voorwaarde om koppelingsonderzoek in een familie te verrichten is de beschikbaarheid van DNA van minstens twee neurofibromatose type 1 patiënten uit twee verschillende generaties. Bij deze patiënten moet de klinische diagnose voldoen aan de door het NIH opgestelde criteria. Dit DNA dient als referentie om te bepalen welk chromosoom 17 de mutatie draagt die verantwoordelijk is voor neurofibromatose type 1 binnen de familie. Voor dit onderzoek wordt DNA geëxtraheerd uit perifeer bloed van zoveel mogelijk informatieve familieleden.

In de meeste families met neurofibromatose type 1 is DNA diagnostiek mogelijk omdat een groot aantal polyforme DNA merkers in en rond het neurofibromatose type 1 gen beschikbaar zijn. Met behulp van deze diagnostiek kan nagegaan worden of asymptomatische "at-risk" personen het mutante gen (allel) overgeërfd hebben. Aldus kan worden voorspeld of de onderzochte personen al of niet de ziekte zullen ontwikkelen in de toekomst. Ook prenataalonderzoek in zwangerschappen van neurofibromatose type 1 patiënten is met deze DNA technologie mogelijk. Ook in het geval van een twijfelachtige diagnose bij een persoon met minimale symptomatologie is deze diagnostiek waardevol. Nuttig is dit onderzoek ook ter formele uitsluiting van neurofibromatose type 1 bij verwante van patiënten. Het rechtstreeks mutatieonderzoek kan belangrijk zijn bij personen met een nieuwe mutatie (de novo) waar koppelingsanalyse in de familie niet mogelijk is. De bijdrage van het rechtstreekse mutatieonderzoek is voorlopig echter zeer beperkt omdat met de huidige screeningstechnieken slechts een zeer klein percentage van de neurofibromatose type 1 mutaties geïdentificeerd kan worden. Voorlopig blijft het DNA onderzoek voor neurofibromatose type 1 het meest relevant in families met verschillende aangetaste patiënten die bereid zijn mee te werken aan het onderzoek.

Besluit.

De ontdekking en de moleculaire ontvouwing van het neurofibromatose type 1 gen is belangrijk voor de klinische diagnostiek, maar niet minder voor onze kennis van de regeling van normale en pathologische celgroei. Gezien somatische mutaties in het neurofibromatose type 1 gen ook reeds werden aangetroffen in andere tumoren, overstijgt de betekenis van deze kennis het terrein van neurofibromatose type 1. Verder onderzoek moet een antwoord bieden op nog heel wat open vragen:

a) Er is reeds een begin van verklaring voor de verhoogde kans op ontwikkeling van bepaalde tumoren bij neurofibromatose type 1 patiënten, maar zinvolle hypothesen ter verklaring van andere fenomenen zoals macrocefalie, leer- en gedragsstoornissen, skeletafwijkingen en andere moeten worden opgesteld. Wat kan in verband worden gebracht met een defectieve werking van neurofibromine?

b) Wat zijn de moleculaire verklaringen van de variabiliteit, ook intrafamiliaal, onder neurofibromatose type 1 patiënten? Zulke verklaringen zouden kunnen leiden tot een voorspelling van de ernst van de aandoening. Zulk doel kan slechts bereikt worden door directe analyse van de mutaties aangetroffen bij neurofibromatose type 1 patiënten waarvan het fenotype gedetailleerd beschreven werd en door verder onderzoek naar de fysiologische functies van het genproduct, het eiwit neurofibromine.