

Patient Care 2001; 28 (7): 48-54

Met toestemming overgenomen uit Patient Care. Overname door bezoekers van deze site en andere derden is niet toegestaan.

Klinische genetica (17): neurofibromatose type I

Dr. C.T.R.M. Schrander-Stumpel, Klinisch geneticus/kinderarts Stichting Klinische Genetica Zuid-Oost Nederland

M. Vreeburg, Arts-assistent Pediatrie Isala Klinieken, locatie Weezenlanden

Dr. J.J.P. Schrander, Kinderarts Academisch Ziekenhuis Maastricht

Dr. L.M.G. Curfs, Medisch psycholoog Stichting Klinische Genetica Zuid-Oost Nederland

H. de Nijs Bik, Kinderarts (senior) Den Haag

Redactionele coördinatie:

K. Wils

neurofibromatosen (*neurofibromatoses*) – neurofibromatose, diagnose (*neurofibromatosis 1/diagnosis*) – neurofibromatose 1/genetica (*neurofibromatosis 1/genetics*) – neurofibromatose 1/therapie (*neurofibromatosis 1/therapy*)

Neurofibromatose type 1 (NF1), ook wel de ziekte van Von Recklinghausen genoemd, is een aandoening die tot de neurocutane syndromen behoort. Tot deze groep behoren ook de andere neurofibromatosen en de tubereuze sclerose.

Voor een genetische aandoening heeft neurofibromatose type 1 een redelijk hoge prevalentie (1:3.000-4.000 levendgeborenen). Toch zijn de absolute patiëntenaantallen vrij klein. Voor de meeste huisartsen en specialisten zijn patiënten met neurofibromatose type 1 een unicum in hun praktijk. Huisartsen zullen weinig ervaring hebben met deze aandoening, die een groot scala aan klinische uitingsvormen kan hebben. Vaak is de aandoening binnen een gezin bekend als een onschuldige familietrek, maar soms komen serieuze complicaties voor met morbiditeit en soms zelfs mortaliteit.

Tabel 1

Diagnostische majorcriteria voor neurofibromatose type 1 volgens de NIH

Ten minste twee diagnostische criteria uit onderstaande rij

- 6 of meer café-au-laitvlekken 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
 - sfenoïddysplasie
 - dysplasie of verdunning van de cortex van de lange pijpbeenderen (pseudo-artrose)
- een eerstegraadsfamilielid met neurofibromatose type 1 volgens bovenstaande criteria

Bron: National Institutes of Health Consensus Development Conference. Neurofibromatosis. *Arch Neurol* 1988;45:575-578. URL: http://odp.od.nih.gov/consensus/cons/064/064_statement.htm

EXPRESINFORMATIE

Neurofibromatose type 1 wordt gediagnosticeerd op basis van klinische kenmerken. De belangrijkste symptomen zijn café-au-laitvlekken, freckling van de oksels en liezen en neurofibromen. Typisch zijn ook Lisch-noduli. Botafwijkingen zijn zeldzaam maar erg specifiek voor de aandoening. Een MRI-scan bij een kind kan afwijkingen te zien geven maar het belang hiervan is niet altijd duidelijk.

Klinisch beeld

Neurofibromatose type 1 kenmerkt zich vooral door huidafwijkingen: café-au-laitvlekken (lichtbruine maculae op de huid), freckling van de oksels en liezen (soort fijne sproetjes) en neurofibromen (goedaardige tumoren in de verschillende lagen van de huid, uitgaande van zenuwweefsel). Typisch zijn ook de Lisch-noduli, hamartomen van de iris. Neurofibromatose type 1 is echter een echte systeem-aandoening en kan gepaard gaan met zeer veel verschillende symptomen aan de ogen, het skelet, het perifere en centrale zenuwstelsel, het endocriene systeem en het vaatstelsel. Veel voorkomende complicaties zijn leerproblemen, opticusgliomen (vooral bij kinderen) en scoliose. Ernstige verwickelingen zoals maligne neurofibrosarcomen, grote plexiforme neurofibromen, feochromocytoom, pseudo-artrose en epilepsie zijn betrekkelijk zeldzaam (bij minder dan 5% van de patiënten). De meeste patiënten hebben een lichte vorm van de ziekte.

Diagnostische criteria

De diagnose neurofibromatose type 1 blijft vooralsnog een klinische diagnose, hoewel het neurofibromatose-gen bekend is. De *NIH Consensus Development Conference* heeft een lijst met diagnostische criteria opgesteld (zie tabel 1). Bijna alle patiënten kunnen gediagnosticeerd worden vóór de leeftijd van 6 jaar.



Afbeelding 1 – Café-au-laitvlekken bij een jong kind. Foto: Francis van der Lubbe



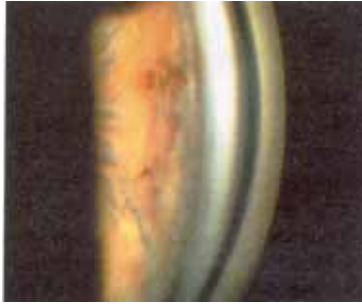
Afbeelding 2 – ‘Freckling’ in de oksel
Foto: Francis van der Lubbe

Café-au-laitvlekken zijn koffiekleurige maculae, verspreid over het lichaam (zie afbeelding 1). Ze zijn bij bijna alle neurofibromatose type 1-patiënten te vinden. Ze zijn al snel na de geboorte zichtbaar of ontstaan in de eerste levensjaren. De vlekken groeien met het kind mee.

Met de term ‘freckling’ worden kleine sproetjes (café-au-laitvlekjes) bedoeld in de huidplooien, meestal de oksels en de liezen, soms ook in de nek, onder de kin of onder de mammae. Dit verschijnsel ontstaat meestal na de leeftijd van 6 jaar. Bij ongeveer 80% van de volwassen patiënten zou freckling aanwezig zijn (zie afbeelding 2).

Neurofibromen zijn (sub)cutane tumoren uitgaande van de terminale zenuwtakjes in de huid. Ze bevinden zich meestal op romp en ontstaan vanaf de vroege adolescentie. Ze groeien in aantal en grootte in de puberteit en jonge volwassenheid. Ook tijdens een zwangerschap kunnen de neurofibromen groeien. In principe zijn deze tumoren onschuldig maar ze kunnen cosmetisch zeer storend zijn.

Plexiforme neurofibromen zijn congenitaal maar veroorzaken meestal pas op latere leeftijd klachten omdat ze dan gaan groeien. Ze gaan uit van een nervusplexus of van de grote perifere zenuwen. Het zijn slecht afgrensbare zwellingen, zowel diep als oppervlakkig gelegen, op het traject van een grote zenuw of op een zenuwplexus. Bij palpatie zijn ze vaak pijnlijk. De bovenliggende huid vertoont dikwijls hyperpigmentatie of hypertrichosis. Plexiforme neurofibromen groeien niet zelden in andere omliggende weefsels zoals spieren, pezen, fascia, wat ze slecht afgrensbaar maakt. De klachten ontstaan door deze ingroei en verdringing van omgevend weefsel. De behandeling is in het algemeen moeilijk.



Afbeelding 3 – Lisch-noduli in de iris
Foto: Francis van der Lubbe

In tegenstelling tot neurofibromen kunnen plexiforme neurofibromen wel maligne ontaarden (*malign peripheral nerve sheath tumor*: MPNST). Het risico van maligne ontaarding bij een individuele patiënt met een plexiform neurofibroom is onbekend, maar MPNST's komen bij 1 tot 4% van de neurofibromatose type 1-patiënten voor. Lisch-noduli (of irishamartomen) zijn pathognomonisch voor neurofibromatose type 1 (zie afbeelding 3). Het zijn kleine gepigmenteerde licht verheven vlekjes die bij pleetlamp-onderzoek te zien zijn op de iris van de patiënt. Ze ontstaan in de jeugd (22% op 5-jarige leeftijd, 96-100% op volwassen leeftijd). Lisch-noduli zijn een belangrijk diagnosticum en geven geen aanleiding tot klachten.

Opticusgliomen gaan uit van een deel van de tractus opticus. Histologisch zijn het laaggradige pilocyttaire astrocytomen. Het zijn de meest voorkomende tumoren van het CZS bij neurofibromatose type 1-patiënten. Bij beeldvorming van de hersenen met een CT-scan of MRI blijkt 15-20% van de patiënten één of multiple opticusgliomen te hebben. Van deze tumoren wordt echter 30 à 50% symptomatisch. Symptomen die optreden zijn een snel dalende visus, gezichtsvelduitval, proptosis, strabisme en hypothalamische disfunctie (bij druk van een glioom van het chiasma opticum op de hypofyse). Symptomatische opticusgliomen worden in de regel symptomatisch vóór de leeftijd van 6 jaar. Verdere progressie van een stabiel opticusglioom na de leeftijd van 10 jaar is bijna uitgesloten. Van de symptomatisch geworden opticusgliomen groeit een klein deel na de ontdekking nog verder en worden de symptomen ernstiger. Alleen in die gevallen moet een therapeutische ingreep worden overwogen. De meeste opticusgliomen reageren goed op chemotherapie (carboplatine, vincristine) of radiotherapie. Chirurgische resectie is alleen mogelijk bij intraorbitaal gelegen gliomen.

Botafwijkingen zoals die in de diagnostische criteria worden vermeld (dysplasie van het sfenoid en pseudo-artrose van de tibia) zijn zeldzaam maar wel erg specifiek voor neurofibromatose type 1. Ze zijn congenitaal.

Daarnaast zijn er enkele minorcriteria, fysieke kenmerken die vaak vanaf de geboorte aanwezig zijn. Hieronder vallen macrocefalie, meestal als gevolg van macrencefalie (schedelomtrek > 2 SD ongeacht de lengte en het gewicht), een kleine gestalte (lengte < p3), hypertelorisme en thoraxvormafwijkingen (pectus excavatum of carinatum).

Von Recklinghausen: de ontdekker van NF1

Friedrich Daniel von Recklinghausen werd in 1833 geboren in het Duitse Gütersloh, Westfalen. Hij studeerde geneeskunde in Bonn, Würzburg en Berlijn en was op 22 jaar arts. Hij werd patholoog bij professor Rudolf Virchow in het Pathologisch Instituut te Berlijn. In 1865 werd hij er hoogleraar pathologische anatomie. Zes jaar later ging hij naar de universiteit van Straatsburg, waar hij in 1877 rector zou worden. Als patholoog publiceerde hij zeer veel artikelen, vooral in het Duits of Latijn. Hij was beroemd om zijn onderwijs in de snijzaal en vanuit de hele wereld kwamen studenten om hem te horen. Hij overleed in 1910, 77 jaar oud. In 1882 publiceerde Von Recklinghausen zijn klassieke artikel over de naar hem genoemde aandoening; hij beschreef in detail de sectiebevindingen bij een vrouw van 55 jaar en een man van 47 jaar. Hij was toen al wijd en zijd beroemd en zijn naam werd snel verbonden aan de aandoening.

MRI-afwijkingen bij kinderen

Op MRI-scans van kinderen met neurofibromatose type 1 zijn in 60-70% van de gevallen afwijkingen te zien, die zeer specifiek zijn voor neurofibromatose maar waarvan de betekenis nog onduidelijk is. Deze afwijkingen zijn helder oplichtende gebieden op de T2 gewogen opnamen. Ze worden UBO's genoemd (*Unidentified Bright Objects*) en bevinden zich meestal in de basale ganglia, de tractus opticus, de hersenstam en het cerebellum. Deze UBO's verdwijnen meestal in het 2de tot 3de decennium van het leven. Of er een verband bestaat met leerproblemen en intelligentie is nog steeds een groot punt van onderzoek en discussie. Er is echter geen verband gevonden tussen leerproblemen en het aantal UBO's, hun volume of de lokalisatie in de hersenen.

Pathologisch onderzoek heeft uitgewezen dat het gaat om dysmyelinisatie en vacuolisatie van de myelineschachten. De informatieve waarde van UBO's voor de individuele patiënt is nihil. UBO's zijn wel uit wetenschappelijk oogpunt interessant voor de zoektocht naar de pathofysiologie van leerstoornissen.

EXPRESINFORMATIE

Een belangrijke complicatie van neurofibromatose type 1 is scoliose, die meestal idiopathisch van aard is. Andere frequente verwikkelingen zijn hoofdpijn, hypertensie en pruritus. Het ontwikkelingsniveau van een neurofibromatose type 1-patiënt ligt iets lager dan dat van een gezond persoon. Gedragsstoornissen kunnen voorkomen. Vanwege de uiterlijke kenmerken hebben neurofibromatose type 1-patiënten een groter risico van psychologische problemen.

Neurofibromatose 2

Binnen de groep der neurofibromatosen worden meerdere typen onderscheiden. Voor de praktijk van de huisarts zijn vooral type 1 (ziekte van Von Recklinghausen) en type 2 belangrijk. Genetisch gezien hebben deze twee typen niets met elkaar te maken. Neurofibromatose type 1 ligt op chromosoom 17 en neurofibromatose type 2 op chromosoom 22. Neurofibromatose type 2 (NF2) is ook een autosomaal-dominante aandoening; de frequentie bedraagt ongeveer 1:35.000 geboorten. Kenmerkend is de ontwikkeling van bilaterale brughoektumoren op een leeftijd van 10-30 jaar (de zogenaamde acusticusneurinomen). Deze patiënten presenteren zich met doofheid en op de MRI van de hersenen wordt een brughoektumor gezien.

Ook voor de diagnose neurofibromatose type 2 zijn diagnostische criteria opgesteld. Bilaterale acusticustumoren zijn voldoende om de diagnose te stellen. In geval van een unilaterale brughoektumor moet een eerstegraadsfamilielid een klinisch zekere neurofibromatose type 2 hebben. Als neurofibromatose al bij een eerstegraadsfamilielid is vastgesteld, is ook een van de volgende kenmerken voldoende: een neurofibroom, een meningeoom, een glioom, een schwannoom, een cataract van de capsula posterior of lensvertroebeling op jonge leeftijd. De behandeling van acusticustumoren is complex. Ook neurofibromatose type 2 vereist een multidisciplinaire aanpak.

Complicaties

Neurofibromatose type 1 geeft geregeld aanleiding tot complicaties. Zo komt in 10 tot 20% van de gevallen scoliose voor. De meest voorkomende vorm bij neurofibromatose type 1 is idiopathische scoliose, een curvatuur van zo'n 10 segmenten thoracaal. Deze patiënten moet vooral tijdens de groeisput goed gevolgd worden. Een kleinere groep vormen de kinderen met scoliose die specifiek is voor neurofibromatose type 1. Deze vorm ontwikkelt zich op de leeftijd van 5 tot 10 jaar en gaat gepaard met vertebrale dysplasie. De curvatuur is scherp en betreft meestal maar 4 tot 5 segmenten. Specifieke scoliose kent meestal een ernstiger verloop dan de idiopathische vorm.

De prevalentie van hoofdpijn – vooral spanningshoofdpijn en migraine – ligt hoger binnen de neurofibromatose type 1-populatie dan binnen de gezonde populatie. In zeldzame gevallen berust de hoofdpijn op een onderliggende hydrocefalus of een intracranieel proces (1-2% van de hoofdpijnpatiënten).

Ook hypertensie komt vaker voor bij neurofibromatose type 1-patiënten. Meestal gaat het om essentiële hypertensie. Toch moet men bedacht zijn op een feochromocytoom (zeer zeldzaam op kinderleeftijd) of een nierarteriestenose. Beide aandoeningen komen vaker voor bij neurofibromatose type 1-patiënten, hoewel ze ook in deze populatie zeldzaam zijn (feochromocytoom < 1%, nierarteriestenose 1-2%).

Pruritus is frequent in onze ervaring, maar wordt weinig in de literatuur genoemd. Een behandeling met ketotifen^a wil wel eens helpen.

Daarnaast zijn er nog een aantal complicaties die een zeer ernstig beloop kennen, maar gelukkig zeldzaam zijn.

a. Zaditen

Hieronder vallen neurologische complicaties zoals epilepsie, hydrocefalus door een stenose van het aquaduct van Sylvius en vaatanomalieën in het CZS. Niet alleen de al genoemde MPNST's hebben een verhoogde frequentie ten opzichte van de algemene populatie, dit geldt ook voor juveniele chronische myeloïde leukemie, rhabdomyosarcomen, neuroblastomen, Wilmstumoren, adenocarcinomen, duodenale tumoren en carcinoïdtumoren. Als er eenmaal een maligne tumor is ontstaan, hebben neurofibromatose type 1-patiënten een grotere kans op een secundaire tumor (neurofibromatose type 1-patiënten 21% ten opzichte van 4% in algemene populatie).

Leer- en ontwikkelingsstoornissen

Het gemiddelde IQ van neurofibromatose type 1-patiënten ligt, met een gemiddelde van 89-94, iets lager dan in de algemene populatie. Mentale retardatie (IQ < 7000) is niet gebruikelijk en slechts bij 3-8% van de patiënten aanwezig. Leerproblemen daarentegen zijn zeer frequent (30-60%). Een echt specifiek patroon tussen verbale en non-verbale leerproblemen is niet te herkennen, maar het valt wel op dat de taalvaardigheden (verbaal) in het algemeen beter zijn dan de visueel-perceptuele vaardigheden (nonverbaal). Een aantal kinderen vertonen gedragsproblemen, onder andere ADHD-gedrag. Omdat ze slecht sociale signalen opvangen, hebben sommige kinderen moeite met de omgang met andere mensen. Concentratiestoornissen en moeite met de organisatie van taken komen veel voor. De motore ontwikkeling loopt vaker al op jonge leeftijd achter: vooral de fijne motoriek, de balans en de hand-oogcoördinatie zijn een probleem. Dikwijls is er een achterstand in de vroege ontwikkeling van de gesproken taal, al dan niet in combinatie met een slechte articulatie. De pathofysiologie van deze leer- en ontwikkelingsproblemen is grotendeels onbekend. Waarschijnlijk grijpen de verschillende factoren – gedragsproblemen, een iets lager IQ en leerproblemen – op elkaar in en versterken zij elkaar.

Psychologische aspecten

Neurofibromatose type 1-patiënten hebben een groter risico van sociale en emotionele problemen in vergelijking met gezonde *siblings*. Mensen met een afwijkend uiterlijk worden in de maatschappij vaak negatief beoordeeld. Scoliose, een kleine gestalte, macrocefalie of opvallende (plexiforme) neurofibromen kunnen het zelfbeeld van iemand negatief beïnvloeden. Veel neurofibromatose type 1-patiënten hebben acceptatieproblemen. Sommige kinderen passen uit schaamte voor het eigen lichaam hun gedrag aan, en durven bijvoorbeeld niet meer te gaan zwemmen. Dit alles kan tot sociale isolatie leiden.

Er is geen correlatie tussen de ernst en de individuele perceptie van ernst door de patiënt (de perceptie van de patiënt is meestal ernstiger dan de inschatting van de ernst door de arts).

Een multidisciplinaire benadering

In de meeste academische centra zijn multidisciplinaire neurofibromatose-teams opgericht. Hierin zitten specialisten met meer ervaring met en kennis van de ziekte. Door de regionale functie die zij vervullen, zien zij in verhouding veel neurofibromatose-patiënten. Zij functioneren niet alleen als behandelingsteam voor patiënten maar hebben ook een rol als adviseur voor collega's in de gezondheidszorg.

Ook in het academisch ziekenhuis Maastricht (azM) functioneert een neurofibromatose-team, met de klinisch geneticus als coördinator. Aan het team zijn – naast een klinisch geneticus – een kinderarts, een chirurg, een dermatoloog, een internist, een kinderneuroloog, een kinderpsycholoog, een KNO-arts, twee medisch psychologen, een neuroloog, een neurochirurg, een oogarts, een patholoog-anatoom en een plastisch chirurg verbonden.

Met een retrospectief statusonderzoek werd de ervaring in het Maastrichtse neurofibromatose-team geïnventariseerd. Er zijn in Maastricht ten minste 164 neurofibromatose type 1-patiënten bekend (73 kinderen en 91 volwassenen). Het aandeel van mannelijke en vrouwelijke patiënten is ongeveer gelijk (88 vrouwen en 76 mannen). Bij 46% is de aandoening familiair, bij 41% is de aandoening de novo ontstaan en bij 13% was dit om diverse redenen (nog) niet duidelijk.

EXPRESINFORMATIE

De begeleiding van neurofibromatose type 1-patiënten begint met een goede voorlichting over de verschillende aspecten van de ziekte. Bij kinderen is het belangrijk om sociale en emotionele problemen tijdig te detecteren. Bij volwassenen is de behandeling afhankelijk van de ernst van de aandoening.

‘Management’ van neurofibromatose type 1-patiënten

De kenmerken van neurofibromatose type 1 ontstaan gedurende de jeugd; voor elke complicatie bestaat een kritieke periode van ontstaan. Een aantal complicaties begint voor de patiënt symptomeloos (bijvoorbeeld hypertensie bij een feochromocytoom of perifere gezichtsvelduitval bij een opticusglioom). Het beloop van deze complicaties kan ernstig zijn maar een vroege detectie en behandeling kunnen veel problemen voorkomen. Daarom is het belangrijk patiënten, vooral kinderen, van nabij te volgen, het liefst in een multidisciplinair team met kennis over neurofibromatose type 1. De patiënt en – bij jonge patiëntjes – de ouders moeten goed voorgelicht worden over de aard, symptomen en complicaties van neurofibromatose type 1. De leeftijd van de patiënt kan als leidraad dienen om de ontwikkeling van de ziekte uit te leggen. Er zijn goede checklists beschikbaar, bijvoorbeeld in het boek van Wilson en Cooley (2000).

Bij het management van een kind met neurofibromatose type 1 is het belangrijk om alert te zijn en sociale en emotionele problemen vroeg te constateren. Indien mogelijk, worden ontwikkelingsproblemen het best actief behandeld. Zo kan bij spraakproblemen een logopedist worden ingeschakeld of kan een ‘remedial teaching’ programma worden opgezet. Soms is verwijzing naar een psycholoog of kinderpsychiater vereist.

Bij volwassenen hangt de frequentie van controle door de arts af van de symptomen en de ernst van de aandoening. De ernst is te bepalen met de indeling uit een artikel van Overweg-Plandsoen et al (1997), die gebaseerd is op de indeling volgens Riccardi (1992).

Er is een zeer actieve patiëntenvereniging voor patiënten met neurofibromatose. Deze vereniging geeft een blad uit en organiseert lotgenotencontacten. Opvallend is dat vooral mensen met wat meer klachten en problemen bij de vereniging betrokken zijn. Volwassenen met een lichte vorm van neurofibromatose blijken minder behoefte te hebben om zich aan te sluiten. De gegevens van de vereniging zijn opgenomen in een kader bij dit artikel.

De werking van het neurofibromatose-gen

Het neurofibromatose-gen op chromosoom 17 is een groot gen van 350 kbp; het bevat 59 exonen. Het codeert voor het eiwit neurofibromine. Dit eiwit bestaat uit 2818 aminozuren en heeft een moleculaire massa van ongeveer 327 kDa. Het is aangetoond in cellen van het centraal zenuwstelsel, in de huid en in de vaatwanden. Neurofibromine vertoont gelijkenis met de zogenaamde GAP-eiwitten (guanidine trifosfatase-activerende proteïnen). De GAP's zijn betrokken bij de omzetting van het p21-ras (een proto-oncogene) van een actieve GTP-gebonden vorm naar een inactieve GDP-gebonden vorm. Het p21-ras speelt een rol bij de regulatie van processen van celdeling en celdifferentiatie. Als het p21-ras aan GTP gebonden blijft en dus actief blijft, wordt het een oncogene en ontstaat er tumorgroei. Neurofibromine stimuleert waarschijnlijk de omzetting van p21-ras-GTP naar p21-ras-GDP en is zo een tumorsuppressor. Daarnaast beïnvloedt neurofibromine de celgroei en -differentiatie via een samenspel met tubuline, het hoofdbestanddeel van de microtubuli in de cel. In het vaatepitheel en de huid lijkt neurofibromine een rol te spelen in de wondgenezing.

Er is nog geen duidelijke genotype-fenotypecorrelatie vastgesteld bij verschillende mutaties. Alleen een complete deletie van het NF1-gen geeft een zeker fenotype met dysmorphieën, mentale retardatie en zeer veel neurofibromen op jonge leeftijd.

North (2000) ontwikkelde een model voor de pathofysiologie van leerproblemen, waarin de mutatie in het neurofibromatose-gen aanleiding geeft tot verandering in celgroei en -differentiatie in het CZS.¹ Mogelijk zijn de dysplastische gliosis en myelinisatie, die te zien zijn als UBO's, hier een uiting van. Deze veranderingen zouden mogelijk de hogere cognitieve verwerking verstoren en daardoor leerproblemen veroorzaken.

1. North K. Neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet* 2000 summer;97(2):119-27.

EXPRESINFORMATIE

Het neurofibromatose type 1-gen, dat op chromosoom 17 ligt, wordt autosomaal-dominant doorgegeven; toch ontstaan de meeste gevallen van neurofibromatose type 1 de novo. De expressie van het gen is zeer variabel. Genetisch onderzoek kan wel aantonen of een kind de aandoening zal krijgen, maar niet hoe ernstig de ziekte zal zijn.

Genetica

Neurofibromatose type 1 is de meest voorkomende monogene erfelijke aandoening. De incidentie is minstens 1:3.000 pasgeborenen. De aandoening komt overal ter wereld in gelijke mate voor. Er is een gelijke verdeling tussen mannen en vrouwen. De overervingsmodus is autosomaal-dominant. In ongeveer de helft van de ziektegevallen (40-50%) zijn er geen personen met deze aandoening in de vorige generaties en ontstaat de aandoening de novo. Deze patiënten kunnen de aandoening vervolgens wel doorgeven aan hun nageslacht met een kans van 50% op de aandoening bij elk kind. De penetrantie van het gen is nagenoeg 100% (iedere patiënt met het gen krijgt de ziekte in enige mate). De expressie is echter zeer variabel: niet alleen tussen de verschillende families (interfamiliaal) maar ook tussen familieleden uit dezelfde familie (intrafamiliaal) kan de ernst van de aandoening sterk wisselen. Het neurofibromatose type 1-gen werd in 1987 gelokaliseerd en in 1990 gekloneerd. Het gen ligt op de lange arm van chromosoom 17 (17q11.2). De grootte van het gen en de grote hoeveelheid verschillende mutaties bemoeilijken de diagnostiek op DNA-niveau. Bij sporadische patiënten (de eerste in de familie) lukt het in maximaal 15% van de gevallen om een mutatie te vinden. De diagnose neurofibromatose type 1 is echter een klinische diagnose en bevestiging met DNA-onderzoek is bijna nooit nodig. Koppelingsonderzoek binnen een familie, waarbij het risicohaplotype wordt opgespoord, is succesvoller. Bij een bekende mutatie of een risicohaplotype is prenatale diagnostiek technisch mogelijk maar de informatie die dit oplevert, is beperkt. Zo kan wel worden aangetoond of het komende kind de aandoening heeft, maar de ernst van de symptomen is moeilijk in te schatten. De klinisch-genetische centra krijgen dan ook weinig aanvragen voor prenatale diagnostiek bij neurofibromatose type 1.

Genetische counseling

Bij de genetische counseling zijn drie situaties denkbaar: gezonde ouders met een kind met neurofibromatose, neurofibromatose in de familie, of een aanstaande ouder die zelf neurofibromatose heeft.

- Bij een **kind** wordt de diagnose neurofibromatose gesteld. Het patiëntje heeft meer dan zes café-au-laitvlekken groter dan een 0,5 mm en freckling in de oksels. Er zijn problemen op school. In groep 3 komt het kind onvoldoende mee. De ouders hebben al een gezond tweede kind maar hebben nog een kindervwens en vragen om het herhalingsrisico.

In dit geval is het belangrijk om te weten of de neurofibromatose al bij vader of moeder aanwezig is, dan wel of de aandoening nieuw ontstaan is bij het kind. Beide ouders worden door de huidarts en de oogarts gezien en als zij bij geen van beide ouders kenmerken van neurofibromatose vinden, gaan we uit van nieuw ontstane neurofibromatose. De ouders hebben dan een laag herhalingsrisico van enkele procenten. Het risico wordt niet nóg lager opgegeven omdat we altijd rekening moeten houden met een eventueel onvolledige penetrantie van het gen, of met een kiemcelmosaïcisme. Bij uitzondering zijn twee kinderen met neurofibromatose beschreven terwijl de ouders geen enkel klinisch kenmerk hebben. DNA-onderzoek voor deze situatie kan geprobeerd worden, maar lukt in de meeste situaties nog niet. Prenatale diagnostiek, indien gewenst, is in deze situatie dan niet aan de orde.

- Een aanstaand ouderpaar komt bij de huisarts omdat **in de familie** neurofibromatose voorkomt, bijvoorbeeld bij een broer van de aanstaande moeder. Deze broer heeft veel last van zijn aandoening en de mogelijke kans op een herhaling weegt zwaar voor de aanstaande ouders. In deze situatie is het belangrijk om vast te stellen of de vrouw kenmerken van de aandoening heeft. Haar broer blijkt de eerste in de familie te zijn met neurofibromatose. Onderzoek van de ouders in het verleden was normaal. Ook onderzoek bij de huidarts en oogarts bij deze vrouw was normaal. De ouders kunnen gerustgesteld worden: er zijn geen aanwijzingen voor een verhoogd risico van neurofibromatose bij de kinderen.

- Een **aanstaande ouder** heeft **zelf** neurofibromatose. De aandoening is familiair bekend en wordt niet als erg zwaar ervaren. Wel zijn er cosmetische problemen vanwege de neurofibromen en zijn er veel

klachten van jeuk bij hitte en stress. De man heeft neurofibromatose en de vrouw vindt het moeilijk dat deze “huidaandoening” doorgegeven kan worden aan de kinderen – elk kind heeft 50% kans. Het probleem in deze situatie is dat niet te voorspellen valt hoe ernstig de symptomen zullen zijn als het kind de mutatie van de vader doorkrijgt. Er volgen enkele gesprekken, ook met de medisch psycholoog, waarna een serieus verzoek voor prenatale diagnostiek middels DNA-onderzoek wordt geformuleerd. Deze mogelijkheid is technisch beschikbaar na haplotypering van een groot aantal familieleden. Het blijkt technisch mogelijk om beide chromosomen 17 van elkaar te onderscheiden en een prenatale test uit te voeren. Als een test mogelijk is, moet binnen het prenatale team overwogen worden of de indicatie wordt gehonoreerd. Deze indicatie komt landelijk gezien weinig voor.

Epiloog

Neurofibromatose type 1 is een genetische aandoening met een sterk variabel klinisch beeld. Het beeld wisselt van ‘onschuldige’ familietrek met bruine vlekken op de huid en een enkele zwelling in de huid tot een multisysteemaandoening met een aanmerkelijke morbiditeit.

De zorg voor mensen met neurofibromatose type 1 vereist een multidisciplinaire aanpak. Bij kinderen zijn periodieke controles nodig bij de kinderarts en de oogarts; vaak zijn ook de orthopeed en de kinderneuroloog bij de behandeling betrokken. Andere leden van het neurofibromatose-team worden in consult gevraagd als daar aanleiding voor is.

Met het maken van een MRI van de schedel moet terughoudend worden omgegaan. Leerproblemen, andere ontwikkelingsproblemen en sociaal-emotionele problemen zijn een aandachtsgebied bij kinderen met neurofibromatose type 1. Het is zaak ook deze complicaties vroeg te detecteren om behandeling en/of ondersteuning te kunnen bieden. De klinisch geneticus is betrokken bij vragen over de erfelijkheid en is soms actief als coördinator van een academisch neurofibromatose-team. De huisarts heeft en houdt een centrale functie bij mensen met neurofibromatose.

Referenties:

- Beighton P, Beighton G. The man behind the syndrome. 1e editie. Berlijn: Springer-Verlag 1986.
- Cnossen MH, Goede-Bolder A de, Broek KM van den, Waasdorp CM, Oranje AP, Stroink H, Ouweland AM van den, Halley DJ, Niermeijer MF. A prospective 10 year follow up study of patients with neurofibromatosis type 1. *Arch Dis Child* 1998;78(5):408-412.
- Huson SM, Harper PS, Compston DAS. Von Recklinghausen neurofibromatosis: a clinical and population study in South East Wales. *Brain* 1988;111:1355-1381.
- Huson SM, Compston DAS, Harper PS. A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in South East Wales. II Guidelines for genetic counseling. *J Med Genet* 1989;26:712-721.
- Johnson NS, Saal HM, Lovell AM, Schorry EK. Social and emotional problems in children with neurofibromatosis type 1: Evidence and proposed interventions. *J Pediatr* 1999;134(6):767-772.
- Legius E, Descheemaeker MJ, Spaepen A, Casaer P, Fryns JP. Neurofibromatosis type 1 in childhood: a study of the neuropsychological profile in 45 children. *Genetic Counseling* 1994;5(1):51-60.
- National Institutes of Health Consensus Development Conference. Neurofibromatosis. *Arch Neurol* 1988;45:575-578. URL: http://odp.od.nih.gov/consensus/cons/064/064_statement.htm
- Overweg-Plandsoen WCG, Weersink RGM, Sillevius Smitt JH, Fleury P, Asperen CJ Van. Neurofibromatosis type I: een overzicht van 196 patiënten. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997;141(13):624-629.
- Schimmel LJJ, Keyser A. Neurofibromatosis type 2. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997;141(13):639-643.
- Wilson GN, Cooley WC. Preventive Management of Children with Congenital Anomalies and Syndromes. Cambridge University Press 2000.

Nederlandse Neurofibromatose
Vereniging
Mw. T. Vink, Gondel 27-37,
8243 CP Lelystad, www.nf.org

Adres voor correspondentie:

Dr. C. Schrander-Stumpel, klinisch geneticus/kinderarts
Stichting Klinische Genetica Zuid Oost Nederland
Postbus 1475, 6201 BL Maastricht
connie.schrander@gen.unimaas.nl

Dankbetuiging

De auteurs danken Liesbeth Eichelsheim voor de secretariële ondersteuning.