

**NVK Sectie EAA-LEIDRAAD VOOR DE MEDISCHE BEGELEIDING VAN KINDEREN EN VOLWASSENEN MET NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1**

Dr. R. Oostenbrink, kinderarts  
Drs. B. Sibbles, kinderarts-EAA  
Dr. C.E. Catsman-Berrevoets, kinderneuroloog  
Dr. N.C. Naus, oogarts  
Dr. W. Taal, neuro-oncoloog  
Dr. Y. van Bever, klinisch geneticus  
Prof. Dr. S. Pasmans, dermatoloog

In samenwerking met  
Dr. C.T.R.M. Stumpel, klinisch geneticus, azM, Maastricht

Namens Expertisecentrum Erfelijke Neuro-Cognitieve Ontwikkelingsstoornissen Rotterdam  
Erasmus-MC (ENCORE)  
2017



## Inhoudsopgave

### Inhoudsopgave

1.	Samenvatting Adviezen .....	4
2.	Afkortingen.....	7
3.	Werkwijze .....	8
4.	Inleiding .....	9
5.	Diagnostische criteria en differentiaal diagnose.....	9
5.1	Diagnostische criteria .....	9
5.2	NF1- subtypes .....	10
5.3	Differentiaal diagnose.....	11
6.	Genetische diagnostiek en counseling .....	14
6.1	DNA diagnostiek.....	14
6.2	Genetische counseling .....	14
7.	NF1 kenmerken en hun complicaties .....	16
7.1	Moleculaire biologie.....	16
7.2	Pathogenese van neurofibromen .....	16
7.3	Huidkenmerken .....	17
7.4.	Optic pathway glioma (OPG) en overige oftalmologische afwijkingen.....	19
7.5 .	Orthopedische afwijkingen .....	20
7.6.	Neurologische verschijnselen.....	22
7.7.	Conditie en slaapproblemen .....	23
7.8.	Leerproblemen [21] .....	23
7.9	Problemen met spraak en/of taal [21] .....	24
7.10	Gedragsproblemen [21].....	24
7.11	Endocriene afwijkingen .....	25
7.12	Anticonceptie en zwangerschap .....	26
7.13	Maligniteiten [32] .....	26
7.14	Vasculaire problemen [37].....	28
7.15	Gastrointestinaal [35] .....	28
8.	Multidisciplinaire zorg voor NF1 .....	28
8.1	Kinderen 0-6 jaar .....	30
8.2	Kinderen 6-10 jr.....	30
8.3	Kinderen rond 10-12 <sup>e</sup> jaar: .....	30
8.4	Kinderen 12-16 jaar .....	30
8.5	Kinderen 16-18 jaar.....	30
8.6	Volwassenen .....	31
9.	Neurofibromatose Vereniging Nederland (NFVN) .....	34
10.	Referenties .....	34
11.	Adressen .....	37



## 1. Samenvatting Adviezen

<b>Niveau D</b>	<b>Advies 1</b> De klinische diagnose NF1 is mogelijk op grond van twee of meer diagnostische criteria
<b>Niveau D</b>	<b>Advies 2</b> Bij het stellen van de diagnose bij een incompleet beeld van NF1 zijn van belang: de verdeling van de cutane verschijnselen, de aanwezigheid van minor criteria voor NF1 (kleine gestalte, macrocefalie, hypertelorisme en/of thorax afwijkingen, en motorische, leer-, spraak- of gedragsproblemen), de familieanamnese voor NF1 en de anamnese voor andere medische problematiek van belang.
<b>Niveau C</b>	<b>Advies 3</b> Indien een incompleet beeld voor NF1 op jonge leeftijd is herbeoordeling op de leeftijd van 6 jaar, of bij nieuw optredende verschijnselen geïndiceerd. Bij verdenking mozaïek NF1 wordt followup tot het 18 <sup>e</sup> jaar geadviseerd om het fenotype vast te leggen
<b>Niveau D</b>	<b>Advies 4</b> Ouders en of andere familieleden dienen voor erfelijkheidsadvies en DNA diagnostiek te worden verwezen naar een klinisch genetisch centrum. Indien een ouder van een NF1-patiënt zelf NF1 heeft, is de kans op herhaling bij een volgend kind 50% (1:2). Indien NF1 bij een kind de novo ontstaan is (afwezigheid van NF1 mutatie bij beide ouders) kan een kiemcelmozaïek bij een van de ouders niet worden uitgesloten. De herhalingskans op een volgend kind is daarom licht verhoogd ten opzichte van de normale populatie.
<b>Niveau D</b>	<b>Advies 5</b> Mutatieanalyse van het NF1-gen detecteert bij 90 - 95% van de klinisch zekere NF1-patienten de pathogene mutatie. Er zijn weinig associaties tussen het geno- en fenotype, m.u.v. de microdeleties (ernstiger fenotype) en het CAL-only type. Indicaties voor DNA-onderzoek zijn: bevestiging diagnose, atypisch fenotype voor verhelderen diagnose of bij twijfel aan de diagnose NF1, en bij toekomstige wens tot prenatale diagnostiek of PGD. Genetische counseling is geïndiceerd (ruim) voor een eventuele zwangerschap.
<b>Niveau D</b>	<b>Advies 6</b> Plexiforme neurofibromen vereisen vooral goede instructie t.a.v. alarmsignalen voor complicaties (groei, neurologische uitval, pijn) en hoe/bij wie medische analyse plaats dient te vinden.
<b>Niveau C</b>	<b>Advies 7</b> Chirurgische verwijdering is complex wegens groei in aangrenzende structuren en vraagt bijna steeds multidisciplinair overleg. Het risico op recidiegroei is aanwezig.
<b>Niveau D</b>	<b>Advies 8</b> MRI onderzoek is bijdragend voor vaststellen van uitbreiding en verloop van het neurofibroom.

<b>Niveau B</b>	<b>Advies 9</b> Whole body MRI verbetert de vroegdetectie van MPNSTs niet
<b>Niveau C</b>	<b>Advies 9</b> PET-scan kan bijdragend zijn in de beoordeling van maligniteit (MPNST) maar vereist grote expertise.
<b>Niveau B</b>	<b>Advies 10</b> Uitgebreid oogheelkundig onderzoek jaarlijks is geïndiceerd tot 9 jaar ter detectie van OPG. Routinematig screenen op OPG met een MRI is niet zinvol bij kinderen zonder afwijkingen bij lichamelijk/endocrien, neurologisch en oogheelkundig onderzoek.
<b>Niveau B</b>	<b>Advies 11</b> Bij klinische verdenking op een OPG zal MRI onderzoek van de hersenen vóór en na gadolium plaatsvinden. Voor een OPG bij NF1 geldt een specifiek vervolgtraject.
<b>Niveau B</b>	<b>Advies 12</b> Zelfs bij een progressief OPG is slechts bij een minderheid van de kinderen noodzaak tot behandeling. Radiotherapie is gecontra-indiceerd i.v.m. verhoogd risico op secundaire maligniteiten. Patiënten met klachten/symptomen worden behandeld volgens het SIOF laaggradig gliomen protocol.
<b>Niveau D</b>	<b>Advies 13</b> Bij congenitale bowing van lange pijpbeenderen bij een zuigeling is er een hoge verdenking op NF1. Vroege orthopedisch (-chirurgische) therapie is nodig ter voorkoming van pseudo-arthrose.
<b>Niveau D</b>	<b>Advies 14</b> Bij vaststellen van scoliose is klinische beoordeling ten aanzien van paravertebrale neurofibromen, en een wervelkolomfoto naar dystrofische botafwijkingen geïndiceerd. Onderliggende afwijkingen bepalen vooral hoe intensief follow-up dient te worden gevoerd
<b>Niveau D</b>	<b>Advies 15</b> Veel NF1-patiënten hebben een cervicale dysplasie met instabiliteit van het atlanto-axiale gewricht. Instabiliteit is een indicatie voor intubatie onder fixatie van de hals of op geleide van een fiberscoop. Lokale anesthesie verdient de voorkeur wanneer mogelijk.
<b>Niveau D</b>	<b>Advies 16</b> Er dient alertheid te bestaan op neurologische uitvalsverschijnselen en symptomen van verhoogde intracraniale druk. Laagdrempelige analyse naar neurologische complicaties bij NF1, zoals vasculopathie en hersentumoren is geïndiceerd.
<b>Niveau A1</b>	<b>Advies 17</b> Leer-, motorische-, spraak- en sociaal- emotionele problemen komen frequent en vaak gecombineerd voor bij NF1-patiënten, met grote variatie in ernst en aard.

<b>Niveau D</b>	<b>Advies 18</b> (Neuro)psychologisch onderzoek met focus op de brede presentatie van leer- of gedragsproblemen bij NF1 wordt laagdrempelig geadviseerd, en is routinematig te overwegen bij leeftijden van schoolkeuze en beroep (6, 11 en 15-16 jaar).
<b>Niveau D</b>	<b>Advies 19</b> De behandeling/begeleiding van kinderen met NF1 en leer-, motorische-, spraak- en sociaal-emotionele problemen verschilt niet van die van kinderen zonder NF1
<b>Niveau D</b>	<b>Advies 20</b> In de differentiaal diagnose van lengtegroei-versnelling en vervroegde puberteit staat pubertas praecox (ideopathisch of ten gevolge van OPG of (supra)sellaire tumor).
<b>Niveau C</b>	<b>Advies 21</b> Bij afbuiging van de groeicurve met een achterlopende skeletleeftijd, is er verdenking op groeihormoon deficiëntie, waarvoor diagnostiek is geïndiceerd
<b>Niveau C</b>	<b>Advies 22</b> Patiënten met NF1 hebben een lagere botdichtheid. Indicaties voor diagnostiek osteoporose/-penie zijn: afbuigende groeicurve, botdysplasie, progressieve scoliose of fracturen
<b>Niveau C</b>	<b>Advies 23</b> Er is geen contra-indicatie voor orale anticonceptie bij NF1. Bij voorkeur wordt geen hogedosis preparaat progesteron voorgeschreven.
<b>Niveau D</b>	<b>Advies 24</b> Vanwege de verhoogde kans op complicaties bij vrouwen met NF1 in de zwangerschap is nauwe samenwerking tussen gynaecoloog en een NF1-expert gewenst.
<b>Niveau D</b>	<b>Advies 25</b> Vanwege het hoge herhalingsrisico bij een dominante aandoening is het advies om de boreling in de eerste maanden klinisch te beoordelen ten aanzien van verschijnselen van NF1, en DNA diagnostiek te overwegen.
<b>Niveau C</b>	<b>Advies 26</b> Vanwege het verhoogde risico op maligniteiten in het algemeen wordt vrouwen met NF1 geadviseerd om vanaf het 35 <sup>e</sup> jaar jaarlijks screening op borstcarcinoom uit te voeren (mammografie en specialistisch borstonderzoek), en vanaf hun 50 <sup>e</sup> jaar deel te nemen aan het landelijke screeningsprogramma.
<b>Niveau D</b>	<b>Advies 27</b> Screening op overige maligniteiten is bij NF1-patiënten niet zinvol. Histologisch goedaardige tumoren kunnen door hun lokalisatie uiterst riskant zijn voor NF1-patiënten (bv. plexiforme neurofibromen in hoofd-halsgebied, spinale neurofibromen). De kans op een secundaire tumor bij NF1-patiënten is sterk verhoogd t.o.v. de doorsnee bevolking..

<b>Niveau D</b>	<p><b>Advies 28</b></p> <p>Verschillende (cardio)vasculaire problemen en anomalieën maken deel uit van het NF1-fenotype.</p> <p>Jaarlijks bloeddrukcontrole is geïndiceerd bij NF1 patiënten ter detectie van hypertensie. Diagnostiek bij hypertensie richt zich op mogelijke complicaties van NF1 (feochromocytoom, arteria renalis stenose) en 'gewone' renale oorzaken.</p>
<b>Niveau D</b>	<p><b>Advies 29</b></p> <p>Diagnosestelling en begeleiding heeft een multidisciplinaire benadering (kinderarts, kinderneuroloog, oogarts, geneticus), omdat NF1 een erfelijke ziekte is met complicaties die zich in alle orgaansystemen kunnen voordoen.</p>
<b>Niveau D</b>	<p><b>Advies 30</b></p> <p>Follow up van NF1 patiënten kan in samenwerking tussen expertisecentra en kinderartsen met ervaring van NF1 gebeuren. Er is sterke voorkeur om follow up in expertisecentra te laten plaatsvinden bij:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kinderen 0-6 jaar, rond leeftijd 11 jaar, rond leeftijd 16, en na transitie.</li> <li>- NF1 patiënten met (bekende of nieuw optredende) complicaties bij NF1</li> </ul>
<b>Niveau D</b>	<p><b>Advies 31</b></p> <p>Elke patiënt wordt na de transitie eenmalig in een expertise centrum gezien en afhankelijk van het fenotype worden ze daarna met goede adviezen vervolgt door de huisarts of door NF behandel/ expertisecentrum.</p> <p>Er is sterke voorkeur om followup in expertisecentra te laten plaatsvinden bij:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- NF1 veroorzaakt door microdeleties</li> <li>- Grote (plexiforme) neurofibromen</li> <li>- Neurologische uitval</li> <li>- Reeds aangetoonde maligniteiten</li> <li>- (Chronische) pijn</li> <li>- Belangrijke psychosociale problematiek</li> </ul>

## 2. Afkortingen

NF1	Neurofibromatose type 1
OPG	Optic Pathway Glioma (glooom van de visuele banen)
UBO	Unidentified Bright Object
MPNST	Malignant Peripheral Nerve Sheat Tumor
CAL	Café au Lait macula
NF	Neurofibromatose
LN	Lisch Noduli
DCD	Developmental Coördination Disorder

### 3. Werkwijze

De vorige Nederlandse richtlijn Neurofibromatose type 1 (opgesteld in 2006 en herzien in 2011) richtte zich vooral op kinderen. In 2007 werd een Engelse richtlijn voor NF1 gepubliceerd, die op basis van consensus de diagnostiek, followup en behandeling beschrijft voor kinderen én volwassenen [1].

De huidige Nederlandse richtlijn is voor een groot deel gebaseerd op de Engelse richtlijn uit 2007. Daarnaast zijn voor specifieke zoekvragen per aandachtsgebied literatuur zoekstrategieën verricht. In de keuze van artikelen werd voorkeur gegeven aan systematische reviews en trials; indien deze ontbraken is gebruik gemaakt van niet vergelijkende studies.

Het bewijsniveau zoals aangegeven per advies is gebaseerd op de Cochrane beoordeling, welke vermeld staat in tabel 1.

#### Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn bedoeld om richting te geven aan medisch handelen en bevatten zo veel mogelijk op evidence gebaseerde aanbevelingen, waar nodig aangevuld door consensus bij een tekort aan evidence. Ze zijn bedoeld om kwalitatief optimale zorg te beschrijven. Aangezien de evidence gebaseerd is op de gemiddelde patiënt, kan (en moet er soms) op basis van individuele patiënt kenmerken afgeweken worden van de richtlijn. Als van de richtlijn wordt afgeweken, is het raadzaam dit goed beargumenteerd en gedocumenteerd te doen.

**Tabel 1 Indeling van onderzoeksresultaten naar mate van bewijskracht**

(nav Cochrane Center (<http://dcc.cochrane.org/beoordelingsformulieren-en-andere-downloads>)).

	<b>Interventie</b>	<b>Diagnostisch accuratesse onderzoek</b>	<b>Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose*</b>
A1	Systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek ten opzichte van een referentietest (een 'gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van de resultaten van test en gouden standaard, betreffende een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohortonderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiënt-controleonderzoek, cohortonderzoek)	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohortonderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohortonderzoek of patiëntcontroleonderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek		
D	Mening van deskundigen		

\* Deze classificatie is alleen van toepassing in situaties waarin om ethische of andere redenen gecontroleerde trials niet mogelijk zijn. Zijn die wel mogelijk dan geldt de classificatie voor interventies.



## 4. Inleiding

Neurofibromatose type 1 (NF1) is een neurocutane aandoening en een van de meest voorkomende autosomaal dominant overervende aandoeningen (circa 1:2500). De diagnose NF1 kent een aantal klinische criteria (tabel 2) [1, 2] en kan worden bevestigd door mutatie analyse van het NF1-gen (zie paragraaf 5). Neurofibromatose type 1 kent een scala aan complicaties in verschillende orgaansystemen. Het moment van optreden van complicaties, en de aard van de complicaties is per individu zeer verschillend.

Deze sectie-leidraad geeft een overzicht van verschijnselen en complicaties die kunnen optreden bij NF1, en geeft adviezen voor diagnose, behandeling en follow-up van patiënten met NF1.

## 5. Diagnostische criteria en differentiaal diagnose

### 5.1 Diagnostische criteria

In 1987 zijn door "the National Institutes of Health" (NIH) diagnostische criteria opgesteld voor NF1 (tabel 2).

De penetrantie van NF1 is afhankelijk van de leeftijd van de patiënt en benadert 100 procent rond het 6e levensjaar (tabel 3). Meestal verschijnen *café-au-lait-vlekken* in het eerste levensjaar, *melanotic freckling* vanaf het derde jaar en cutane *neurofibromen* en *Lisch noduli* (LN) na het 10e jaar. Van *plexiforme neurofibromen* wordt aangenomen dat deze congenitaal aanwezig zijn maar door groei vaak pas op latere leeftijd worden vastgesteld.

#### **Tabel 2 Klinisch diagnostische Criteria Neurofibromatosis type 1 (NF1)**

De klinische diagnose NF1 wordt gesteld bij aanwezigheid van 2 of meer van onderstaande criteria

1. Zes of meer café au lait maculae van 0,5 cm diameter vóór de puberteit en 1,5 cm diameter na de puberteit
2. Twee of meer (sub)cutane neurofibromen of één of meer plexiforme neurofibromen
3. Sproeten (melanotic freckling) in de oksels of liezen
4. Glioom van de visuele banen (optic pathway glioma)
5. Twee of meer Lisch noduli (iris hamartomen)
6. Specifieke botlaesie (zoals dysplasie van het os sphenoidale, of cortex verdunning van de lange pijpbeenderen met of zonder pseudoarthrosis)
7. Eerstegraads familielid met NF1 volgens bovenstaande criteria (geldt niet van kind naar ouder)

Frequent voorkomende niet specifieke kenmerken bij mensen met NF1 zijn kleine gestalte, macrocephalie, hypertelorisme, thoraxafwijkingen (pectus excavatum of carinatum) en motorische, leer-, spraak- en gedragsproblemen. Naevus anaemicus en benigne cherry angioma (Campbell de Morgan spots) komen vaker voor bij NF1 dan in de algemene populatie. Ook xanthogranulomata komen in de eerste twee jaar vaker voor bij kinderen met NF1. Deze niet specifieke kenmerken bevestigen de diagnose NF1 bij een klinische onvolledige presentatie niet, maar kunnen wel bijdragen aan het bepalen van het vervolgbeleid. Figuur 1 toont het stroomdiagram voor diagnostiek en diagnostische overwegingen bij mensen met multipele CAL en verdenking neurofibromatose type 1.

**Tabel 3 Frequentie en leeftijd van presentatie van klinische kenmerken van NF1**  
(uit: Ferner R et al, J Med Genet 2007 [1])

Kenmerk	Frequentie (%)	Beginleeftijd
Cafe au lait vlekken	>99	Geboorte tot 12 jr
Melanotische freckling	85	3 jr tot adolescentie
Lisch Noduli	90-95	>3 jr
Cutane neurofibromen	>99	>7 jr (meestal late adolescentie)
Plexiform neurofibroom	30 (zichtbaar) – 50 (op beeldvorming)	Geboorte tot 18 jr
Malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST)	2-5 (8-13% cumulatief risico)	>5 jr
Scoliose	10	Geboorte tot 18 jr
Pseudoarthrose tibia	2	Geboorte tot 3 jr
Nierarterie stenose	2	Levenslang
Feochromocytoom	2	>10 jr
Ernstige cognitieve beperking	4-8	Geboorte
Leerproblemen	30-60	Geboorte
Epilepsie	6-7	Levenslang
Glioom van opticustraject (OPG)	15 (5% symptomatisch)	Geboorte tot 7 jr
Cerebraal glioom	2-3	Levenslang
Sphenoid dysplasie	<1	Congenitaal
Aqueduct stenose	1.5	Levenslang

## 5.2 NF1- subtypes

### Microdeletie

De klinische presentatie van een microdeletie van het NF1 gen kenmerkt zich door faciale kenmerken (hypertelorisme, downslant oogspalten, vlezige neus) en een lange lengte [3, 4]. In het algemeen is er bij een microdeletie sprake van een ernstiger fenotype met meer en ernstiger cognitieve problematiek. Mogelijk is er een associatie met frequentere en het op jongere leeftijd ontwikkelen van een Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor (MPNSTs). De genetisch onderliggende oorzaak is een deletie van het hele NF1-gen, waarbij 3 types worden onderscheiden. Het meest voorkomende type is een deletie van 1.4 MB (type 1 deletie, met een ontbreken van 14 aangrenzende genen) die zelden in mozaïek vorm voorkomt. Type 2 deleties komen vaak voor als mozaïek, met een omvang van 1.2 Mb deletie (ontbreken van 12 aangrenzende genen). Type 3 deletie is de kleinste, met 1 Mb deletie (ontbreken van 8 aangrenzende genen), en komt in ongeveer 5% van de patiënten voor [3].

### NF1-CAL only type

Het klinisch beeld van dit NF-type overlapt met presentatie van SPRED1 mutaties (zie verder) en een gegeneraliseerde presentatie bij NF1 mozaïcisme. Er worden geen cutane neurofibromen of plexiforme neurofibromen gezien, meestal wel axillaire freckling. Het beeld heeft een lagere frequentie van complicaties, zoals leerproblemen, macrocefalie en een kleine lengte, maar een toegenomen voorkomen van pulmonaal stenose. De onderliggende genetische verandering is de exon 17 3-bp inframe deletie (c.2970-2972delAAT mutatie) in het NF1 gen [5].

### Mozaïcisme

Sommige mensen met segmentale NF1 of mozaïcisme voldoen aan de diagnostische criteria met bijvoorbeeld meer dan 6 CAL en/of melanotic freckling in de huidplooiën of neurofibromen. De huidafwijkingen zijn echter beperkt tot een segment van het lichaam. Mensen met een mozaïek NF1 kunnen echter ook een gegeneraliseerde presentatie van de huidafwijkingen hebben. In het algemeen hebben mensen met NF1 mozaïcisme een mildere presentatie met minder ernstige en minder frequente complicaties. Wanneer het fenotype echter plexiforme neurofibromen omvat, is het risico op het ontwikkelen van een maligniteit vergelijkbaar met andere patiënten met NF1. Mozaïcisme is zeer zeldzaam (1:36.000-40.000): het risico op een kind met NF1 bij een ouder met mozaïek NF1 wordt bepaald door de aan- of afwezigheid van gonadale NF1 (d.w.z. de aanwezigheid van de mutatie in het NF1 gen in de ei- of spermacel(len) van de ouder).

De diagnose mozaïek NF1 moet worden overwogen bij een patiënt met een mild NF1 fenotype en negatieve DNA diagnostiek voor NF1. Bij een mild fenotype dient echter ook de differentiaal diagnose (paragraaf 5.3) te worden overwogen. Kinderen met (een verdenking op) mozaïek NF1 worden tot 18 jaar vervolgd volgens het NF1 follow-up programma; hierna bepaalt het fenotype de indicatie voor verdere medische controles.

#### *Spinale NF1*

Het belang om dit zeldzame NF1 subtype te herkennen is vanwege de presentatie met multipale spinale neurofibromen, die meestal bilateraal en bij alle wortels van het spinale kanaal voorkomen. Andere belangrijke complicaties en kenmerken bij deze NF patiënten zijn meestal afwezig. De patiënten hebben meestal wel CAL en melanotic freckling, maar geen dermale neurofibromen. Er is geen specifieke genetische achtergrond aangetoond [6].

### **5.3 Differentiaal diagnose**

In de differentiaaldiagnose passen andere vormen van neurofibromatose, andere aandoeningen met café- au- lait vlekken (CAL) of pigmentveranderingen die op CAL lijken, en tumoren of overgroeisyndromen die verward worden met neurofibromen (Tabel 4).

Jonge kinderen met onvoldoende huidcriteria kunnen in de eerste 6 levensjaren nog een volledig beeld van NF1 ontwikkelen. Bij 10% van de algemene populatie komen één of twee CAL voor. Kinderen < 6 jaar met 3 tot 5 CAL zonder andere symptomen voor NF1 verdienen een herbeoordeling rond het 6<sup>e</sup> levensjaar vanwege de mogelijkheid van (mozaïek) NF1 of NF2 (zie figuur 1). Eerdere herbeoordeling is geïndiceerd bij toename CAL, of andere verschijnselen die passen bij NF1 (zoals o.a. neurofibromen, leer- en of gedragsproblemen).

**Tabel 4 Differentiaal diagnose bij NF1 [1]**

Andere vormen van neurofibromatose	
	Segmentale/mozaïek NF Legius syndroom (SPRED1- gen mutatie) Neurofibromatose type 2 Schwannomatosis
Andere aandoeningen met CAL, o.a.:	
	Mc Cune Albright syndroom DNA repair stoornis syndromen Mismatch repair cancer syndrome (homozygote of compound heterozygote mutatie in MSH2, MSH6, MLH1 of PMS2 gen) Kabuki syndroom
Aandoeningen met gepigmenteerde macula	
	LEOPARD syndroom Noonan syndroom CFC syndroom Costello syndroom Neurocutane melanosis Peutz Jegher syndroom Piebaldism Congenitale naevus Chromosomale mozaïeken
Gelocaliseerde overgroeisyndromen	
	Vaatmalformaties Proteus syndroom
Aandoeningen met tumoren	
	Lipomatosis Banayan-Riley-Ruvalcuba syndroom MEN2b syndroom Fibromatose

### *Legius Syndroom (SPRED1)*

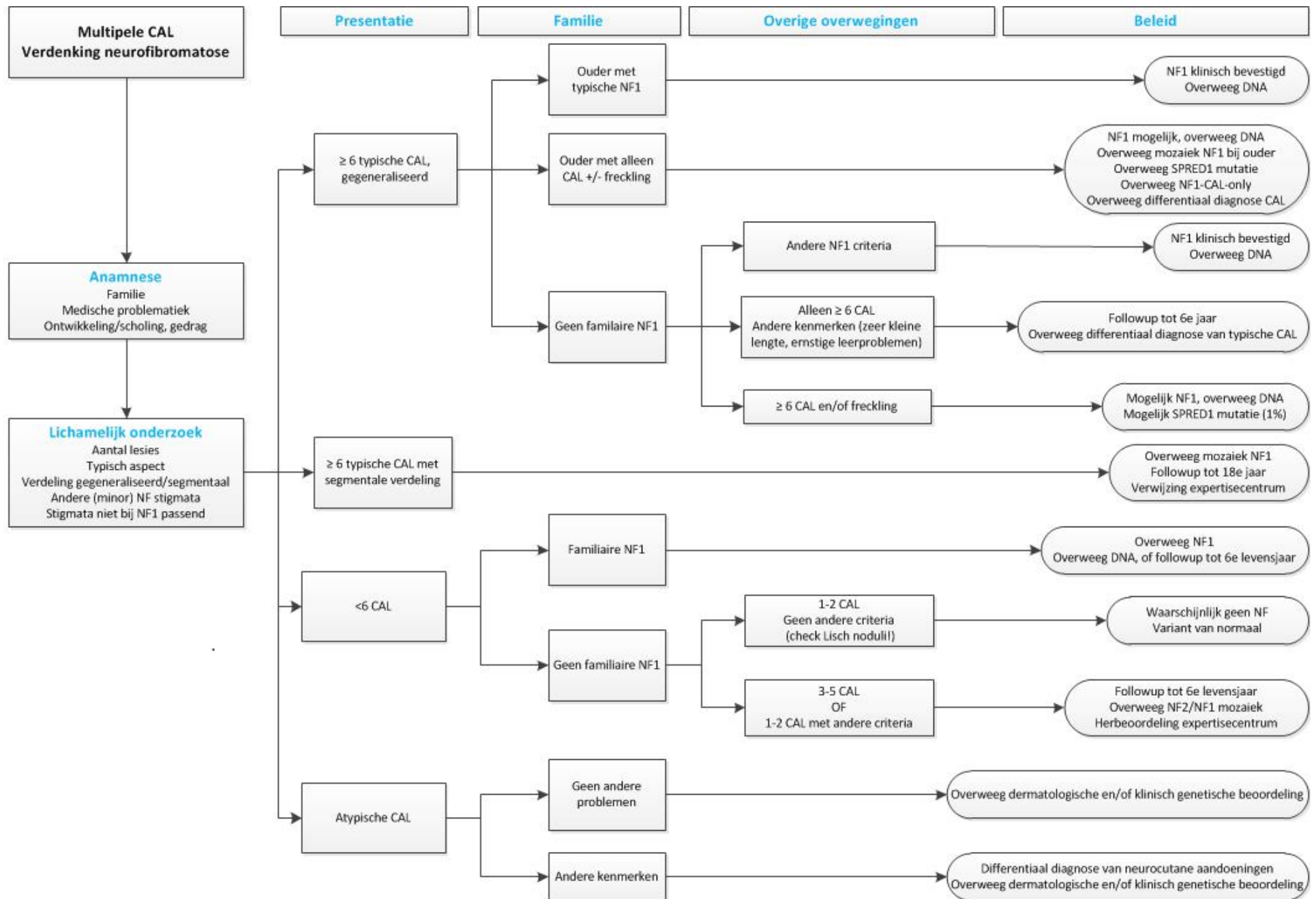
Het Legius syndroom wordt veroorzaakt door een mutatie in het SPRED1 gen op chromosoom 15 en geeft CAL en freckling, maar geen neurofibromen of Lisch Noduli. Wel zijn er vaker lipomen. Leerproblemen zijn milder dan bij NF1, maar komen frequenter voor dan in de gemiddelde populatie [7].

### *Overig*

Er is een overlap van klinische kenmerken van NF1 met Noonan, LEOPARD, Cardio-Faciaal-Cutaan syndroom (CFC) en Costello syndroom in faciale kenmerken, leer- en gedragsproblemen, kleine lengte, macrocefalie, cardiale afwijkingen en verhoogde kans op maligniteiten. Deze aandoeningen worden allen veroorzaakt door mutaties in genen in de RAS/MAPK pathway. Hoewel de CAL-vlekken voorkomen bij al deze aandoeningen, is er meestal een onderscheid te maken op basis van andere klinische kenmerken, zoals het ontbreken van freckling. Er bestaat geen gecombineerd NF-Noonan syndroom, zoals blijkt uit de verschillende genen die betrokken zijn bij de twee syndromen.

<b>Niveau D</b>	<b>Advies 1</b> De klinische diagnose NF1 is mogelijk op grond van twee of meer diagnostische criteria
<b>Niveau D</b>	<b>Advies 2</b> Bij het stellen van de diagnose bij een incompleet beeld van NF1 zijn van belang: de leeftijd, de verdeling van de cutane verschijnselen, de aanwezigheid van minor criteria voor NF1 (kleine gestalte, macrocefalie, hypertelorisme en/of thorax afwijkingen, en motorische, leer-, spraak- of gedragsproblemen), de familieanamnese voor NF1 en de aanwezigheid van andere medische problemen.
<b>Niveau C</b>	<b>Advies 3</b> Bij een incompleet beeld voor NF1 op jonge leeftijd is herbeoordeling op de leeftijd van 6 jaar, of bij nieuw optredende verschijnselen geïndiceerd. Bij verdenking mozaïek NF1 wordt follow-up tot het 18 <sup>e</sup> jaar geadviseerd om het fenotype vast te leggen

**Figuur 1. Diagnostische benadering bij multiple CAL-vlekken**



## 6. Genetische diagnostiek en counseling

### 6.1 DNA diagnostiek

Het NF1-gen ligt op het chromosoom 17, band 17q11.2 De klinische diagnose wordt bevestigd door het aantonen van een pathogene mutatie of microdeletie in het NF1-gen. Met de huidige technologie kan bij ongeveer 90% van de klinisch gediagnosticeerde NF1-patiënten een mutatie geïdentificeerd worden [8, 9]. Er zijn inmiddels talloze mutaties aangetoond, die verspreid liggen over het gen. Het type mutatie is vrijwel nooit informatief voor een specifiek fenotype behoudens het verlies van het gehele gen (zgn. microdeletie) en het CAL-only type (zie paragraaf 4.2).

Bij negatieve DNA-mutatieanalyse dient de differentiaal diagnose (m.n. NF1 mozaïcisme) te worden overwogen. De diagnostiek voor een mozaïcisme is complex. Onderzoek naar mutaties in één huidbiopt (fibroblastenkweek) is niet zinvol. Onderzoek naar en het vergelijken van mutaties in meerdere neurofibromen of tumoren als die toch verwijderd worden is wel mogelijk. Weefselonderzoek vereist echter strikte condities voor aanleveren op het laboratorium. Vaak wordt bij onduidelijke diagnose afgewacht tot volwassen leeftijd: in de loop van de tijd kan het klinisch beeld duidelijker worden, en zijn mogelijk nieuwe diagnostische technieken ontwikkeld. Herbeoordeling door de klinisch geneticus en dermatoloog kan zinvol zijn voor de brede differentiaal diagnose van CAL bij aanwezigheid van dysmorphieën of een ontwikkelingsachterstand. DNA array onderzoek kan worden overwogen als er sprake is van ontwikkelingsachterstand, of een incompleet beeld van NF1 (enkele CAL nog zonder neurofibromen of Lisch noduli).

#### Indicaties voor DNA-onderzoek zijn:

1. bevestiging diagnose
2. atypisch fenotype voor verhelderen diagnose of bij twijfel aan de diagnose NF1
3. presymptomatische of prenatale diagnostiek

### 6.2 Genetische counseling

NF1 is een dominante erfelijke aandoening. Bij ongeveer de helft tot 70% van de patiënten is sprake van een nieuwe mutatie, de rest is familiair. De penetrantie van NF1 is vrijwel 100%. De mate van expressie is echter zeer variabel, ook binnen families. Dit betekent dat de ernst van NF1 in (toekomstige) kinderen niet is te voorspellen op basis van de klinische presentatie in de familie. Bovendien zijn symptomen zoals het aantal CAL niet gerelateerd aan de kans op andere complicaties.

Genetische counseling aan families met een patiënt met (een verdenking van) NF1 is geïndiceerd. Als de mutatie bekend is kan bij familieleden gerichte DNA diagnostiek worden uitgevoerd. Indien bij ouders niet dezelfde mutatie in NF1 gen kan worden aangetoond als bij hun kind, is er een kleine kans op kiemcelmozaïek bij één van de ouders, waardoor het herhalingsrisico groter wordt. Een kiemcel mozaïcisme is helaas niet aan te tonen. Er dient daarom erfelijkheidsadvies te worden aangeboden.

Het erfelijkheidsadvies omvat het bespreken van de diverse behandelingsopties in geval van kinderwens. Men kan het risico accepteren of van eigen kinderen afzien. De opties van prenatale diagnostiek of PGD (pre-implantatie genetische diagnostiek) kunnen alleen besproken worden als de mutatie bekend is. Genetische counseling dient in ieder geval plaats te vinden voor een (toekomstige) zwangerschap. Tot slot is er een belang van presymptomatische counseling t.a.v. verhoogd borstkanker risico en screeningsmogelijkheden daarop, advisering in herhalingsrisico. Via de huisarts kan een verwijzing naar de klinisch geneticus worden gevraagd.

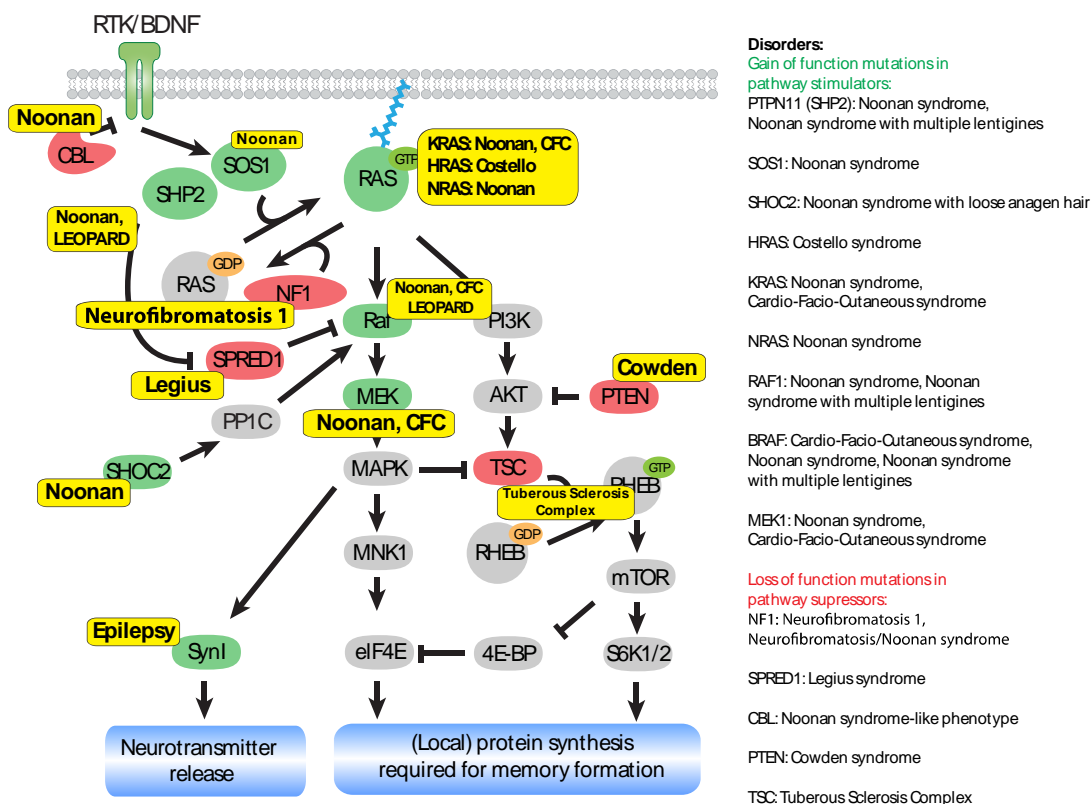
<b>Niveau D</b>	<p><b>Advies 4</b></p> <p>Ouders en of andere familieleden dienen voor erfelijkheidsadvies en DNA diagnostiek te worden verwezen naar een klinisch genetisch centrum. Indien een ouder van een NF1-patiënt zelf NF1 heeft, is de kans op herhaling bij een volgend kind 50% (1:2). Indien NF1 bij een kind <i>de novo</i> ontstaan is (afwezigheid van NF1 mutatie bij beide ouders) kan een kiemcelmozaïek bij een van de ouders niet worden uitgesloten. De herhalingskans op een volgend kind is daarom licht verhoogd ten opzicht van de normale populatie.</p>
-----------------	---

<b>Niveau D</b>	<p><b>Advies 5</b></p> <p>Mutatieanalyse van het NF1-gen detecteert bij 90 - 95% van de klinisch zekere NF1-patiënten de pathogene mutatie. Er zijn weinig associaties tussen het geno- en fenotype, m.u.v. de microdeleties (ernstiger fenotype) en het CAL-only type. Indicaties voor DNA-onderzoek zijn: bevestiging diagnose, atypisch fenotype voor verhelderen diagnose of bij twijfel aan de diagnose NF1, en bij toekomstige wens tot prenatale diagnostiek of PGD. Genetische counseling is geïndiceerd (ruim) voor een eventuele zwangerschap.</p>
-----------------	--

## 7. NF1 kenmerken en hun complicaties

### 7.1 Moleculaire biologie

Het NF1 gen is een tumorsuppressorgen dat codeert voor het cytoplasma eiwit neurofibromine, welke een hoge expressie heeft in het zenuwstelsel. Neurofibromine is gerelateerd aan GTPactiverende eiwitten, vermindert onder andere celproliferatie (door inactivatie van p21 RAS), en heeft een rol in celgroei en deling door regulatie van mTOR [10]. Verlies van neurofibromine leidt tot ongelimiteerde celgroei en daardoor tot een verhoogd risico op het ontwikkelen van benigne en maligne tumoren. Bij NF1 ontstaan vanuit de neurale cellen goedaardige gezwellen in de huid en hersenen, maar ook in andere delen van het lichaam. Neurofibromen bevatten voornamelijk, maar niet exclusief, cellen afkomstig van Schwann-cellen, in het centrale zenuwstelsel kunnen astrocytaire gliomen voorkomen. De verhoogde RAS-activiteit speelt ook een rol bij stoornis in cognitieve functies doordat de neuronale plasticiteit in inhibitorische interneuronen verstoord wordt [11].



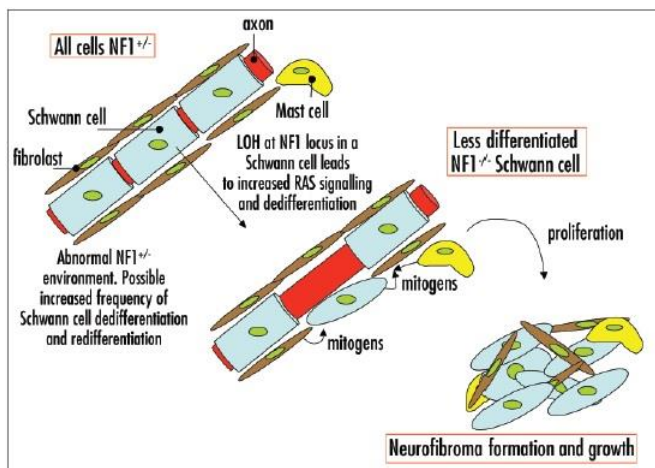
### 7.2 Pathogenese van neurofibromen

Neurofibromen zijn samengesteld uit Schwann-cellen, fibroblasten, perineurale cellen, en mestcellen, waardoor extracellulaire matrix axonen lopen. Het verlies aan NF1 expressie (en dus neurofibromine) in Schwann-cellen leidt tot verstoring van de nauw gereguleerde signalering tussen Schwann-cellen en andere perineurale cellen binnen het perineurium [10]. Gestoorde signalering lijkt de ontwikkeling tot neurofibromen te stimuleren. In de ontwikkeling van neurofibromen spelen echter ook andere genetische en epigenetische processen een rol, Hierbij wordt gedacht aan expressie van vasculaire endotheel groeifactoren en receptoren [2].



Fig Model voor neurofibroomvorming.  
uit: Harrisingh, Lloyd, Cell Cycle 2004;  
3:e69-72

In NF1 patiënt zijn alle celltypen NF1<sup>+/-</sup> tot een supopulatie van Schwann cellen LOH ondergaan en NF1<sup>-/-</sup> worden. Dit geeft verhoogde Ras/Raf/ERK signalering in Schwann cellen, die daardoor minder kunnen differentiëren. Tijdens zenuwherstel bij b.v. trauma kunnen de NF1<sup>-/-</sup> Schwann cellen niet redifferentiëren en gaan vooral prolifereren, leidend tot een neurofibroom



### 7.3 Huidkenmerken

#### Café-au-lait vlekken en freckling

Café-au-lait vlekken zijn meestal het eerste kenmerk van NF1; ruim 80% van de kinderen met NF1 vertoont deze vóór het eerste jaar. Bij volwassenen worden ze vaak minder duidelijk doordat zij lichter van kleur worden. Een typische café-au-lait vlek is scherp begrensd; de kleur is donkerder wanneer de huid meer gepigmenteerd is. Eventueel kan een ultraviolette (Woods) lamp gebruikt worden om deze maculae beter zichtbaar te maken bij een bleke huid.

De sproetjes (melanotic freckling) zijn vaak het volgende symptoom: ze worden gezien bij ± 80% van de kinderen met NF1 vóór het zesde jaar. In tegenstelling tot mensen zonder NF1, komt freckling bij mensen met NF1 juist voor op plaatsen die minder bloot worden gesteld aan de zon (oksels, liezen, en evt. andere huidplooiën zoals perineum, onder de kin of mammae, op de oogleden). Bij een deel van de patiënten komen de sproetjes gegeneraliseerd voor, waarbij zij ook op de romp zichtbaar zijn.

Overige huidafwijkingen die vaker gezien worden bij mensen met NF1 zijn naevus anaemicus en benigne cherry angiomas (Campbell de Morgan spots), en pigment-afwijkingen ("dirty skin"); deze zijn onafhankelijk van de leeftijd. Verder komen juveniele xanthogranulomata voor op hoofd en romp bij 1% van de jonge kinderen. Deze granulomata zijn oranje-bruin van kleur en zijn papuleus. Zij verdwijnen spontaan en zijn met name gedurende de eerste 2 levensjaren aanwezig. Er wordt een verhoogd risico gesuggereerd op chronische myeloïde leukemie bij kinderen met NF1 en xanthogranulomata. Echter, de incidentie is laag; en routine bloedonderzoek is niet geïndiceerd [12]. Ouders dienen wel geïnformeerd te worden over symptomen die kunnen passen bij het ontstaan van chronische myeloïde leukemie zoals anemie met bleekheid en vermoeidheid, miltvergroting en botpijnen.

#### Neurofibromen

Er zijn vier typen: cutane, subcutane, nodulair plexiforme en diffuus plexiforme neurofibromen.

*Cutane of dermale neurofibromen* komen het meest voor. Ze zijn paars van kleur, week-elastisch van consistentie, regelmatig jeukend en cosmetisch soms belastend. Cutane neurofibromen die ontstaan vanuit de eindtakjes van de huidzenuwen verschijnen vanaf de puberteit. Ze nemen vaak toe tijdens de zwangerschap. Cutane neurofibromen zijn goedaardig en zonder risico op maligne ontaarding. De kleinere cutane neurofibromen kunnen behandeld worden met lasertherapie, de effecten kunnen tijdelijk zijn of toch tegenvallen afhankelijk van het huidtype en de diepte van de laesie. Lasertherapie wordt niet altijd vergoed door zorgverzekeraars. Een alternatieve behandeling voor cutane neurofibromen is chirurgische interventie met dezelfde bezwaren van recidiveren en ontsierende littekens. Er is slechts beperkt wetenschappelijk bewijs, aangevuld met expertopinie dat mestcelstabilisatoren (antihistaminica zoals cetirizine) goed effect hebben op de jeuk [13].

*Subcutane of subdermale neurofibromen* groeien vanuit en langs de perifere zenuwen. Ze openbaren zich van de vroege adolescentie tot jong volwassen leeftijd. Subcutane neurofibromen zijn vaak onopvallend, rond van vorm, en vast aanvoelend. Zij veroorzaken vaker pijn, vooral als ze op plaatsen zitten waar ze vaak onder druk staan, zoals op de behaarde hoofdhuid, ter hoogte van randen van kleding, of op plaatsen waar de zitting of rugleuning van een stoel drukt. In dat geval lijkt een excisie wel bijdragend. Vanwege een zeer klein risico op maligne ontanding wordt histopathologie van het verwijderde weefsel geadviseerd.

*Nodulair plexiforme neurofibromen* verschijnen als complexe tumormassa's langs zenuwwortels en grotere zenuwen. Bij groei langs de wervelkolom kan door druk op de wervels vertebrale scalloping plaatsvinden, waarbij het bot plaats maakt voor de langzaam groeiende neurofibromen. Bij ingroei in het wervelkanaal kan compressie van het ruggenmerg en de zenuwwortels en cauda equina optreden. Chirurgische interventie kan soms zinvol zijn, waarbij altijd een afweging gemaakt moet worden van de pijnklachten en/of neurologische uitval ten opzichte van de risico's van chirurgische complexe behandeling met risico op beschadiging van ruggenmerg en/of zenuwen. Bij aanwijzingen voor maligne ontanding (snelle toename die altijd gepaard gaat met (uitstralende) pijn en vaak ook radicaire uitval of een dwarslaesie) dient een biopsie en/of chirurgie te volgen gecombineerd met histopathologisch onderzoek.

*Diffuus plexiforme neurofibromen* kunnen overal langs de grote zenuwen en plexus voorkomen. Zij kunnen doorgroeien in omliggende weefsels waardoor ze slecht afgrensbaar zijn. De overliggende huid laat soms hypertrofie, hyperpigmentatie of hypertrichosis zien. Hierdoor kunnen ze verward worden met een congenitale naevus. Diffuus plexiforme neurofibromen zijn congenitaal, maar worden vaak pas later opgemerkt door hun groei. Plexiforme neurofibromen (zowel de nodulair als diffuus groeiende) kunnen progressief groeien, lokale druk en pijn veroorzaken, misvorming van het lichaam geven en tot handicap leiden. Complicaties zijn locatie afhankelijk, en omvatten neurologische uitval, blaas en darm klachten, obstructief slaapapnoe syndroom (OSAS), restrictieve longafwijkingen, bloedingen, en vertraagde wondgenezing. Er is onvoldoende kennis over het natuurlijk beloop van plexiforme neurofibromen op verschillende leeftijden. Beschikbare data geven geen goede basis voor aanbevelingen ten aanzien van sequentiële MRI in de follow-up van patiënten met plexiforme neurofibromen. Een 'whole body MRI' verbetert de vroegdetectie van MPNSTs niet [14]. Chirurgische interventie van plexiforme neurofibromen is zelden volledig of zonder ernstige vermindering of functieverlies, en er blijft kans op recidief uit restweefsel [15]. Fase 2 trials voor medicamenteuze remming van de groei van plexiforme neurofibromen leveren vooralsnog teleurstellende resultaten op, en hebben slechts sporadisch kinderen geïnculdeerd [16].

Bij expectatief beleid van plexiforme neurofibromen (nodulair en diffuus) is monitoring van de groei essentieel. Verandering van het aspect, pijnklachten of forse groei indiceert beeldvorming (MRI) en soms een FDG-PET-CT scan ten aanzien van eventuele maligne ontanding [17]. Een PET-CT scan geeft echter behoorlijke stralingsbelasting en vereist daarnaast grote expertise voor de juiste interpretatie zodat het onderzoek thuis hoort in een expertisecentrum. Belangrijk voor goede beeldvorming is dat de PET-CT scan pas 1 uur na de toediening van FDG wordt gemaakt.

Neurofibromen kunnen overal in het lichaam voorkomen, zo ook in de darmen waar ze soms een obstructie kunnen geven. Bij een patiënt met (intermitterende) buikklachten moet men hierop bedacht zijn.

### **Glomus tumoren**

Glomus lichaampjes zijn kleine dermale ingekapselde arterioveneuze anastomosen, die zich vooral in vingertoppen, onder de nagels bevinden [18]. Zij zorgen normaal voor regulatie van de perifere bloedstroom en lichaamstemperatuur. Bij ontregeling kunnen zij lokale gevoeligheid, koud sensitiviteit en hevige pijn veroorzaken. Behandeling bestaat uit lokale excisie.

<b>Niveau D</b>	<b>Advies 6</b> Plexiforme neurofibromen vereisen vooral goede instructie t.a.v. alarmsignalen voor complicaties (groei, neurologische uitval, pijn) en hoe/bij wie medische analyse plaats dient te vinden.
<b>Niveau C</b>	<b>Advies 7</b> Chirurgische verwijdering is complex wegens groei in aangrenzende structuren en vraagt vrijwel altijd om multidisciplinair overleg. Het risico op recidiegroei is aanwezig.
<b>Niveau D</b>	<b>Advies 8</b> MRI onderzoek is bijdragend voor vaststellen van uitbreiding en verloop van het neurofibroom.
<b>Niveau B</b>	<b>Advies 9</b> Whole body MRI verbetert de vroegdetectie van MPNSTs niet
<b>Niveau C</b>	<b>Advies 9</b> PET-CT scan kan bijdragend zijn in de beoordeling van maligniteit (MPNST) maar vereist grote expertise.

#### **7.4. Optic pathway glioma (OPG) en overige oftalmologische afwijkingen**

Bij MRI onderzoek heeft 15-20% van de kinderen met NF1 gliomen van de visuele banen (OPG) [19]. Slechts de helft van de kinderen heeft echter symptomen zoals een verminderde visus, afwijkend kleurenzien, gezichtsveldverlies, scheelzien, pupilafwijkingen, bleke oogzenuw, proptosis en/of hypothalamische dysfunctie (anorexie, pubertas praecox). Een OPG ontwikkelt zich vrijwel altijd voor het 7e levensjaar. Bij jonge of geretardeerde kinderen kan visus en gezichtsveld onderzoek moeilijk of inconclusief zijn. Het wordt aanbevolen kinderen jonger dan 9 jaar jaarlijks te onderzoeken op de aanwezigheid van een opticus glioom door een oogarts met NF1-expertise (tabel 5), tenzij een MRI cerebrum verricht op het 6-7e jaar normaal was. Bij oudere kinderen zijn symptomen vaker leidend naar de diagnose. Als nauwkeurig oogheelkundige follow-up geen afwijkingen toont en er geen endocrinologische stoornissen zijn, is aanvullend beeldvormend onderzoek niet nodig. Routinematig screenen op OPG of door middel van MRI is niet zinvol bij kinderen zonder klinische verschijnselen.

Bij verdenking op een OPG moet een MRI van hersenen en orbitae (met en zonder contrasttoediening) worden verricht om de aanwezigheid te bevestigen en grootte en uitbreiding vast te stellen. Bij aanwezigheid van een OPG worden controles aanbevolen (tabel 6). Het beloop van een OPG bij kinderen met NF1 is verschillend ten opzichte van een OPG bij kinderen zonder NF1. Meestal veroorzaakt een OPG bij NF1 namelijk weinig symptomen en is er geen groei. In data geval is er geen indicatie voor behandeling. Indien een OPG bij oudere kinderen voorkomt, vertoont deze zelden progressie. Ook bij een progressieve OPG moet zeer zorgvuldig worden overwogen of behandeling is geïndiceerd, aangezien spontane stilstand van groei en zelfs spontane regressie is beschreven bij NF1. Slechts bij een minderheid van deze kinderen bestaat een noodzaak tot behandeling. Deze indicaties zijn: vermindering van de visus, progressieve beperking van de gezichtsvelden en protrusie van de oogbol. Kinderen in Nederland worden behandeld volgens het laaggradig gliomen protocol van de SIOP (Société International d'Oncologie Pédiatrie) met chemotherapie (een combinatie van Vincristine en Cisplatinum). Radiotherapie wordt ontraden gezien het grote risico op secundaire tumorvorming en vasculopathie.

**Tabel 5 Oogheekundige screening protocol voor het kind verdacht van NF1**

1. Bij verdenking NF1: volledig oogheekundig onderzoek
2. Alle kinderen met NF1 < 9 jaar: jaarlijks volledig oogheekundig onderzoek<sup>1</sup>
3. Leeftijd 16 jaar: volledig oogheekundig onderzoek
4. Wanneer patiënt symptomen vertoont suspect voor een opticus glioom dient altijd een volledig oogheekundig onderzoek te worden verricht, met een MRI hersenen en orbitae

<sup>1</sup> Volledig oogheekundig onderzoek: visusbepaling, kleurenzien, gezichtsveldonderzoek, oogbolmotoriek, pupilreflexen, refractie afwijkingen, funduscopie (direct, indirect) en spleetlamponderzoek.

**Tabel 6 Oogheekundige follow-up protocol voor kinderen met NF1 en een opticus glioom**

Tijd na diagnose	Oogheekundig onderzoek <sup>1</sup>	MRI
1e jaar	3 maandelijks	6 maandelijks
2e jaar	6 maandelijks	6 maandelijks
> 2 jaar <sup>2</sup>	jaarlijks	jaarlijks

<sup>1</sup> Gezichtsveldonderzoek kan verricht worden zodra dit betrouwbaar is.

<sup>2</sup> Wanneer er 2 jaar na diagnose van een opticus glioom geen progressie is opgetreden van de tumor kunnen de tussenpozen tussen MRI onderzoek geleidelijk worden verlengd.

### Lisch noduli

Lisch noduli zijn kleine gepigmenteerde hamartomen in het regenboogvlies van het oog. Met spleetlamponderzoek kunnen zij worden onderscheiden van iris naevi. Zij zijn aanwezig in ruim 90% van de NF1-patiënten aan het eind van de puberteit en zijn dus bijdragend in de diagnose. Op jonge leeftijd ontbreken zij dus vaak nog.

### Overige oogafwijkingen

Andere oogheekundig afwijkingen bij NF1 zijn: cornea afwijkingen, glaucoom, afwijkingen van de chorioidea, strabismus, myopie, specifieke botlaesies van de orbitae, hypertelorisme en congenitale ptosis (4-9%). Ptosis kan een gevolg zijn van een plexiform neurofibroom dat gelokaliseerd is in orbita. Hierdoor kunnen visuele problemen optreden, waarvoor oogonderzoek nodig is en behandeling in overleg tussen oogarts en plastische chirurg. Ook scheelzien is bij NF1 een reden voor oogheekundig en orthoptisch onderzoek, aangezien dit de presentatie van een opticusglioom kan zijn.

<b>Niveau B</b>	<b>Advies 10</b> Uitgebreid oogheekundig onderzoek jaarlijks is geïndiceerd tot 9 jaar ter detectie van OPG. Routinematig screenen op OPG met een MRI is niet zinvol bij kinderen zonder afwijkingen bij lichamelijk/endocrien, neurologisch en oogheekundig onderzoek.
<b>Niveau B</b>	<b>Advies 11</b> Bij klinische verdenking op een OPG zal MRI onderzoek van de hersenen vóór en na gadolinium plaatsvinden. Voor een OPG bij NF1 geldt een specifiek vervolgtraject.
<b>Niveau B</b>	<b>Advies 12</b> Zelfs bij een progressief OPG is er slechts bij een minderheid van de kinderen noodzaak tot behandeling. Radiotherapie is gecontra-indiceerd i.v.m. verhoogd risico op secundaire maligniteiten. Patiënten met klachten/symptomen worden behandeld volgens het SIOF laaggradig gliomen protocol.

## 7.5. Orthopedische afwijkingen

**Dysplasie van de lange pijpbeenderen** Specifiek voor NF1 is cortexverdunning van de lange pijpbeenderen, leidend tot anterolaterale bowing van de tibia, fibula en soms van de radius. De prevalentie is 3% in NF1 populatie, echter een anterolaterale bowing met of zonder pseudo-artrose bij een zuigeling berust in meer dan 50% van de gevallen op NF1.

**Pseudoartrose** Wanneer door botdysplasie de botfragmenten na een fractuur niet goed aan elkaar vastgroeien, is er sprake van pseudo-artrose. Ongeveer de helft van de fracturen treedt op voor het tweede levensjaar. Behandeling is intensief en complex. Preventie van fracturen bij botdysplasie en bowing is geïndiceerd middels bijvoorbeeld een brace, en instructie over belasting. Pseudoartrose vermindert de functie van een arm of been aanzienlijk, en soms kan amputatie en vervanging door een prothese een betere functionaliteit geven [20].

**Dysplasie van de wervels** Bij dysplasie van de wervels kan een uitstulping ontstaan van de dura. Bij jonge kinderen kan er een haarkrans groeien op de plek van de vertebrale dysplasie. Een dysplastische cervicale wervelkolom kan aanleiding geven tot atlanto-axiale dislocatie en instabiliteit. In dat geval kunnen bij een operatie complicaties optreden ten gevolge van hyperextensie van de nek bij intubatie. De betrokken specialisten bij een operatieve ingreep (vooral anesthesist) dient geïnformeerd te zijn over deze mogelijke complicatie. Het is een overweging om pre-operatief röntgenfoto's van de halswervels in 2 richtingen te maken bij NF1 patiënten. Een abnormale mobiliteit tussen C1-C2 kan een indicatie zijn voor intubatie onder fixatie van de hals of op geleide van een fiberscoop. Lokale anaesthesie verdient de voorkeur wanneer mogelijk.

**Scoliose** Bij 10-25 % van de mensen met NF1 is er sprake van een scoliose. Deze wordt meestal tussen het 6e en 10e levensjaar vastgesteld. Zowel idiopathische en dystrofische scoliose treden op bij NF1. De dystrofische vorm is zeer progressief en heeft een slechte prognose. Bij vaststellen van een scoliose is klinische beoordeling ten aanzien van het eventueel bestaan van paravertebrale neurofibromen geïndiceerd. Een röntgenfoto van de wervelkolom voldoet ter uitsluiting van werveldysplasie. Indien palpabele paravertebrale neurofibromen bij lichamenlijk onderzoek aanwezig zijn, of verwijde foramina op de wervelkolomfoto zichtbaar zijn, is een MRI te overwegen bij progressie van scoliose. Voor de idiopathische vorm volstaan houdingsadviezen en follow-up middels lichamenlijk onderzoek.

**Dysplasie van het os sphenoidale** Dit is een zeldzame deformerende complicatie in het gelaat die kan leiden tot laagstand van de oogbol en een eventuele (pulserende) exophthalmus.

**Hemihypertrofie/gigantisme** Buitenproportionele groei kan bij elk deel van het lichaam voorkomen. De overgroei kan al dan niet geassocieerd zijn met een plexiform neurofibroom. De afwijking kan zich beperken tot de huid en subcutis of zich uitbreiden tot spieren en skelet en tot ernstige misvormingen leiden.

**Kleine gestalte** NF1 patiënten zijn gemiddeld kleiner dan op grond van de ouderlengte te verwachten is. Vaak is er ook sprake van enige disproportie (relatief langere zithoogte kortere extremiteiten).

**Macrocephalie** Een schedelomtrek groter dan 2 standaarddeviaties boven het gemiddelde worden gezien bij 45% van de NF1-patiënten. Dit wordt veroorzaakt door toegenomen hersenvolume.

**Hypertelorisme** Een wijde oogstand hoort bij de "facies neurofibromatosis", met een brede neusrug, pigment-afwijkingen ("dirty skin") en asymmetrie in het gezicht.

**Thoraxafwijkingen** Pectus excavatum en/of carinatum zijn geassocieerd met NF1.

**Hypermobiliteit** Veel patiënten met NF1 hebben een hypermobiliteit van de gewrichten, waarbij het effect versterkt wordt door verminderde spierkracht en spieropbouw. Dit uit zich vaak in slappe handen met schrijfproblemen, doorgezakte voeten, toegenomen lende-lordose, en een bolle buik. Indien er pijnklachten zijn bij doorgezakte voeten is orthopedisch schoeisel een overweging. De ergotherapeut kan een rol spelen in het adviseren in aanpassingen op school of fijnmotorische oefeningen.

<b>Niveau D</b>	<p><b>Advies 13</b> Bij congenitale bowing van lange pijpbeenderen bij een zuigeling is er een hoge verdenking op NF1. Vroege orthopedisch (-chirurgische) therapie is nodig ter voorkoming van pseudo-artrose.</p>
<b>Niveau D</b>	<p><b>Advies 14</b> Bij vaststellen van scoliose is klinische beoordeling ten aanzien van paravertebrale neurofibromen, en een wervelkolomfoto naar dystrofische botafwijkingen geïndiceerd. Onderliggende afwijkingen bepalen vooral hoe intensief follow-up dient te worden gevoerd</p>

<b>Niveau D</b>	<p><b>Advies 15</b>  Veel NF1-patiënten hebben een cervicale dysplasie met instabiliteit van het atlanto-axiale gewricht. Instabiliteit is een indicatie voor intubatie onder fixatie van de hals of op geleide van een fiberscoop. Lokale anesthesie verdient de voorkeur wanneer mogelijk.</p>
-----------------	--

## 7.6. Neurologische verschijnselen

### Hoofdpijn

Patiënten met NF1 hebben vaak hoofdpijnklachten: de oorzaak is veelal onbekend. Alle typen hoofdpijn worden gezien en hoewel de prevalentie van migraine en niet-migraineuze hoofdpijn iets hoger is bij NF1 patiënten in vergelijking met de reguliere bevolking, is vooral de frequentie van spanningshoofdpijn bij jonge kinderen erg hoog [21]. Mede vanwege veel voorkomende leerproblemen bij NF1 moet dan ook worden nagegaan of kinderen niet relatief overvraagd worden. Ook medicatie afhankelijke hoofdpijn komt regelmatig voor. Daarnaast moet hypertensie (en obstipatie) worden uitgesloten. Tot slot kan (progressieve) hoofdpijn in combinatie met alarmsymptomen wijzend op een verhoogde intracraniale druk waarvoor beeldvorming middels MRI is geïndiceerd.

### Aquaduct stenose met als gevolg hydrocefalus

Deze aandoening komt bij een gering percentage van NF1-patiënten voor. Hoofdpijn en visus klachten worden in dit verband verklaard door een verhoogde intracraniale druk. In geval van een chronische dilatatie van de supratentoriële ventrikels waarbij de drukverhoudingen in evenwicht blijven kan chronische compressie van het weefsel van de hemisferen bijdragen aan stagnatie of achteruitgang van cognitieve functies. In geval van een obstructieve hydrocefalus is behandeling, net als bij patiënten zonder NF1, in de vorm van een ventriculostomie of ventriculoperitoneale drain geïndiceerd.

### Epilepsie

Epilepsie komt bij NF1 iets vaker voor dan bij de doorsnee bevolking. Structurele afwijkingen in de hersenen zijn echter zelden een verklaring. De behandeling is vergelijkbaar als bij epilepsie zonder NF1.

### Cerebrovasculaire accidenten

Deze kunnen ontstaan door vaatocclusie of als complicatie van hypertensief vaatlijden. Het is een veel voorkomende complicatie na bestraling van een OPG. Kinderen met NF1 hebben ook een verhoogd risico (2.5%) op het ontwikkelen van een cerebrale obstructieve **vasculopathie** van de a. carotis interna met neovascularisatie (het Moya-moya syndroom) [22].

### Hersentumoren

Na het OPG is de hersenstam de meest voorkomende locatie van een hersentumor bij NF1 patiënten [23]. De meerderheid van de tumoren vertoont langzame groei. NF1 geassocieerde hersenstam gliomen komen vooral voor in iets oudere kinderen (8-9.5 jaar) en voornamelijk in de medulla. Dit in tegenstelling tot de algemene populatie, bij wie stamgliomen vooral in de pons voorkomen. Gliomen van de hersenstam hebben, evenals het OPG, bij kinderen met NF1 veelal een gunstiger beloop dan bij kinderen zonder NF1. Ze kunnen echter wel neurologische klachten geven zoals neuropathie, hydrocefalus, hoofdpijn, di-encephaal syndroom, lethargie en/of gewichtsverlies. Behandeling van progressieve gliomen is vergelijkbaar met overige laaggradige gliomen in de pediatrie populatie zonder NF1. Volwassenen met NF1 ontwikkelen typisch meer hooggradige gliomen, met een 50-100 keer verhoogde prevalentie dan in de algemene populatie. Alhoewel de absolute incidentie nog steeds laag is, vereist een presentatie van neurologische uitval of afwijkend neurologisch onderzoek diagnostiek naar hersentumoren. Er is een verhoogde incidentie van secundaire gliomen bij volwassenen met NF1 die eerder zijn behandeld met radiotherapie.

**Unidentified bright objects (UBO's)** Op T2-gewogen en flair MRI-opnamen van de hersenen worden bij 60 tot 70 procent van kinderen met NF1 hyperintense laesies gezien in de basale ganglia, thalamus, cerebellum, hersenstam of in de subcorticale witte stof (UBOs). Deze laesies zijn niet zichtbaar op T1 gewogen opnamen, zijn scherp afgegrensd, kleuren niet aan na contrast toediening, nemen geen ruimte in en zijn niet omgeven door oedeem. Histologisch is er sprake van intramyelinair oedeem. Follow-up MRI-onderzoek is niet nodig. Het aantal UBO's neemt

doorgaans af met de leeftijd en een verband tussen UBO's en cognitieve of motorische problemen is niet met zekerheid aangetoond.

**Neuropathie** Perifere neuropathie kan een symptoom zijn van plexiforme neurofibromen tpv de plexus lumbo-sacralis of brachialis of een symptoom van multiple neurofibromen die geassocieerd zijn met de perifere zenuw. Uitval of uitstralende pijn is een indicatie voor beeldvorming naar plexiforme neurofibromen in de aanvoerende plexus of locale regio. De behandeling van de pijn, die vaak gecombineerd neuropathisch meer dan nociceptief van aard is gebeurt volgens de huidige richtlijn pijnbehandeling. Naast de pijnbehandeling volgens WHO ladder [24] is het vaak nuttig adjuvante neuropathische pijnstillers te starten, zoals anti-epileptica (zoals bijvoorbeeld pregabaline of gabapentin) of anti-depressiva (zoals bijvoorbeeld amitriptyline), soms in combinatie, alhoewel de evidence voor de meerwaarde beperkt is.

**Motoriek** Zowel een houterige en onhandige grove motoriek, als een beperkte fijne motoriek komen veel voor [25, 26]. De presentatie past meestal binnen het spectrum van DCD. De combinatie van een slechte coördinatie en slappe spieren leidt vaak tot snel vallen en onhandig zijn. Daarbij is er vaak hypermobiliteit en verminderde spierkracht en spieropbouw, welke de problemen kunnen versterken. Voor fysiotherapie of oefentherapie (Cesar) is het verstandig om een duidelijk haalbaar doelen te formuleren.

<b>Niveau D</b>	<b>Advies 16</b> Er dient alertheid te bestaan op neurologische uitvalsverschijnselen en symptomen van verhoogde intracranieële druk. Laagdrempelige analyse naar neurologische complicaties bij NF1, zoals vasculopathie en hersentumoren is geïndiceerd.
-----------------	---

### **7.7. Slaapproblemen en conditie**

Kinderen en volwassenen met NF1 rapporteren frequent slaapproblemen. Studies bij kinderen tonen een prevalentie van 13-86% in vergelijking met 11-37% in de gewone bevolking [27]. Volwassenen studies rapporteren slaapproblemen tot 69% en overmatige slaperigheid overdag bij 21% [28]. De slaapproblemen betreffen vaak moeite met inslapen; waarschijnlijk berust dit op een verminderde melatonine excretie. De slaapproblemen beïnvloeden school- en/of werkprestaties, geheugen en cognitie. Naast maatregelen met betrekking tot een betere slaap hygiëne kan behandeling met melatonine een goed effect hebben.

Vermoeidheid komt deels voort uit de algemene verminderde spierkracht en spieropbouw [25]. Tevens wordt dit versterkt door de relatie met hypermobiliteit en motorische onhandigheid. Daarnaast zijn gedragskenmerken zoals verminderd initiatief en teruggetrokken gedrag versterkende factoren. Begrip en kennis van de bovenbeschreven factoren kan bijdragen aan adviezen.

### **7.8. Leerproblemen [25]**

Bij het merendeel van de kinderen met NF1 zijn er cognitieve problemen, welke uiteenlopen van een lagere intelligentie (IQ, intelligentie quotiënt) tot moeilijkheden met ruimtelijk inzicht, geheugen, concentratie, spraak of taal. Vaak komen verschillende vormen van leerproblematiek gecombineerd voor bij kinderen met NF1, waarbij voor elk probleem afzonderlijk de specifieke criteria niet gehaald worden. Ze kunnen echter wel tot problemen leiden en behandeling vereisen door het gelijktijdig aanwezig zijn. De cognitieve problemen bij NF1 leiden vaak tot leerproblemen op school. De meerderheid van de kinderen met NF1 heeft extra hulp nodig in de klas. Een deel van de kinderen heeft zoveel ondersteuning nodig dat ze speciaal onderwijs nodig hebben.

#### **Cognitie**

Kinderen met NF1 hebben in het algemeen een laaggemiddeld IQ van rond de 90. De kans op een IQ < 70 ten opzichte van de algemene bevolking is driemaal verhoogd (4-8%). Geregeld is er een verschil tussen het perfoormaal IQ en verbaal IQ van kinderen met NF1, maar uit onderzoek komt niet één van beiden naar voren als consequent beter dan de ander.

### **Specifieke cognitieve problemen**

Ook bij kinderen met NF1 die normaal begaafd zijn, kunnen een of meer cognitieve functies niet goed zijn ontwikkeld. Vaak betreft dit een probleem met het **visueel-ruimtelijk inzicht**. Dit is nodig voor het schatten van afstanden en verhoudingen en het zien van verbanden tussen visuele informatie. Dit beïnvloedt vaardigheden zoals puzzelen, lego spelen, kaart lezen, herkennen van de vorm van letters, tekenen en rekenen/wiskunde, maar ook met het vangen van een bal en het inschatten van verkeerssituaties. **Dyslexie** komt frequent voor. Daarnaast kunnen kinderen met NF1 zich dikwijls slecht **concentreren**. Ook kunnen zij moeilijk twee verschillende dingen tegelijk doen. Verder vertonen kinderen met NF1 vaker **druk gedrag** en **impulsiviteit**. Een ander vlak waarop kinderen met NF1 problemen kunnen hebben zijn de **controle functies**, ofwel **executieve functies**, die nodig zijn bij onder andere plannen en organiseren. Dit beïnvloedt vaardigheden zoals plannen en overzicht houden over verschillende taken, omgaan met nieuwe of onbekende situaties, of met het nemen van initiatief, het oplossen van ingewikkelde problemen of bij het begrijpen van andere mensen. Tevens worden problemen in het **werkgeheugen** gezien dat wordt gebruikt om iets te onthouden en er tegelijkertijd iets mee te doen, zoals bij het hoofdrekenen. Ze hebben vaak moeite met **abstract denken**, met o.a. effect op begrijpend lezen.

### **7.9 Spraak- en taalontwikkeling [25]**

Bij 30-40% van de patiënten komt een spraakstoornis voor. Karakteristiek zijn de hypernasaliteit, verminderde snelheid, afwijkende intonatie, monotonie, tremor en niet variërend volume. Tevens hebben veel NF1-patiënten hebben een verminderd taalbegrip, zowel qua omvang van het vocabulair, en expressief en receptief ten opzichte van hun leeftijdsgenootjes. Er lijkt een duidelijke relatie met de cognitie: gecorrigeerd voor eventueel aanwezige cognitieve problematiek verdwijnen de verschillen in taalbegrip. Verder hebben kinderen met NF1 moeite met het vinden van de juiste woorden en het structureren van een verhaal. Tevens hebben ze moeite met het interpreteren van non-verbale communicatie, als onderdeel van hun sociaal-emotionele problemen.

### **7.10 Sociaal-emotionele problemen [25]**

Bij ruim een derde van de kinderen komen stoornissen voor in de sociaal-emotionele ontwikkeling. Deze uiten zich in angstig en teruggetrokken gedrag, soms agressiviteit, maar vooral problemen met aandacht en gebrekkige sociale vaardigheden. Als kinderen langdurig te maken hebben met leerproblemen, krijgen zij een negatiever **zelfbeeld**, omdat hun vaak grote inzet niet beloond wordt. Gevoelens van onzekerheid en faalangst kunnen zo een rol gaan spelen. Zo kunnen leerproblemen sociaal-emotionele problemen tot gevolg hebben.

### **ADHD**

In tegenstelling tot een prevalentie van 3-5 procent bij de algemene kinderopopulatie in Nederland kan ADHD bij ongeveer een derde tot de helft van de kinderen met NF1 worden vastgesteld.

### **Autisme spectrum stoornissen (ASS)**

Ongeveer een kwart van de kinderen met NF1 voldoet aan de criteria voor ASS, tegenover ongeveer 1% in de algemene Nederlandse bevolking. Daarnaast bestaat er nog een groep kinderen met NF1 met mildere sociale problemen, waarbij geen officiële diagnose gesteld kan worden. Een groep van de NF1-patiënten heeft ernstiger problemen, waarbij zowel sprake is van ADHD als van ASS.

**Internationaliserende problematiek**, zoals emotionaliteit, laag zelfbeeld, angsten, en neerslachtigheid komen frequent voor bij mensen met NF1. Angsten worden beïnvloed door het hebben van een chronische aandoening met onzekere individuele prognose, waarvoor nog weinig therapeutische consequenties beschikbaar zijn.

**Sociale problematiek** In het algemeen hebben kinderen met NF1 meer moeite met sociale vaardigheden. Daarnaast leidt de combinatie van gedragsproblemen, spraak- taalproblemen, een onhandige motoriek en gebrekkige sociale vaardigheden ertoe dat kinderen met NF1 minder aansluiting hebben bij leeftijdsgenootjes. Bij volwassenen speelt er sociale problematiek in omgang met partner en kinderen/familie, sociale isolatie, en impact van uiterlijk.



Vanwege het frequent optreden van leer- en sociaal-emotionele problemen en de onderlinge relatie hiertussen wordt (neuro)psychologisch onderzoek met focus op de brede presentatie bij NF1 laagdrempelig geadviseerd. Binnen het ENCORE-NF1 centrum vindt evaluatie plaats bij leeftijden van schoolkeuze en beroep (6, 11 en 15-16 jaar).

De behandeling van de specifieke gedragsproblemen bij NF1 is niet anders dan bij mensen zonder NF, zoals onder andere methylfenidaat bij ADHD. Positieve effecten van behandeling met statines van NF1 muizen op motoriek en cognitie werden in twee klinische trials bij in totaal 140 kinderen niet bevestigd [29, 30]. Het lijkt erop dat kinderen met NF1 vaak maar een beperkt inzicht hebben in hun sociaal-emotionele en gedragsproblemen. Omdat het onvoldoende inschatten van sociale interacties juist één van de problemen van kinderen met NF1 is, kan het voor hen moeilijk zijn om feedback op hun gedrag op te pikken en te begrijpen. Deze kinderen kunnen baat hebben bij sociale vaardigheids- training of weerbaarheidstraining.

<b>Niveau A1</b>	<b>Advies 17</b> Leer-, motorische-, spraak- en sociaal-emotionele problemen komen frequent en vaak gecombineerd voor bij NF1-patiënten, met grote variatie in ernst en aard.
------------------	--

<b>Niveau D</b>	<b>Advies 18</b> (Neuro)psychologisch onderzoek met focus op de brede presentatie van leer- of gedragsproblemen bij NF1 wordt laagdrempelig geadviseerd, en is routinematig te overwegen bij leeftijden van schoolkeuze en beroep (6, 11 en 15-16 jaar).
-----------------	---

<b>Niveau D</b>	<b>Advies 19</b> De behandeling/begeleiding van kinderen met NF1 en leer-, motorische-, spraak- en sociaal-emotionele problemen verschilt niet van die van kinderen zonder NF1.
-----------------	--

### 7.11 Endocriene afwijkingen

Endocriene stoornissen komen in 1-3% van alle NF1-patiënten voor.

**Centrale pubertas praecox** komt bij 2,5% tot 3% van NF1-patiënten voor in vergelijking met 0.06% in de doorsnee bevolking [31]. Centrale pubertas praecox is geassocieerd met opticus- en chiasma gliomen maar kan ook zonder afwijkende bevindingen op de MRI voorkomen. Behandeling vindt plaats met een LHRH analoog zoals bij kinderen zonder NF1.

**Groeihormoondeficiëntie** wordt bij 2,5% van de kinderen met NF1 vastgesteld in vergelijking met 0.03% in de doorsnee bevolking. Bij een aangetoonde groeihormoondeficiëntie vindt suppletie plaats met groeihormoon. In fysiologische dosering is er geen groei potentiërend effect van groeihormoon op neurofibromen bekend [32]. Bij een normaal groeihormoonprofiel heeft groeihormoonsuppletie geen effect op de kleine lengte bij NF1.

**Osteoporose** NF1-patiënten hebben een lagere botdichtheid dan leeftijdsgenoten variërend van osteopenie tot osteoporose. De etiologie is onbekend maar bijdragende factoren zijn de verminderde lichamelijke inspanning en sportparticipatie. Optimalisatie van vitamine D en calciumstatus is geïndiceerd, maar standaard suppletie verbetert de botdichtheid niet. Diagnostiek en behandeling lijken vooral geïndiceerd bij signalen van gestoorde botopbouw, zoals verminderde groeisnelheid (afbuiging groeicurve), botdeformaties (progressie van scoliose), botdysplasie of fracturen. Er ontbreekt bewijs voor een positief effect van behandeling met bifosfonaten [33, 34].

<b>Niveau D</b>	<b>Advies 20</b> In de differentiaal diagnose van lengtegroeierversnelling en vervroegde puberteit staat pubertas praecox (ideopathisch of ten gevolge van OPG of (supra)sellaire tumor).
-----------------	--

<b>Niveau C</b>	<b>Advies 21</b> Bij afbuiging van de groeicurve met een achterlopende skeletleeftijd, is er verdenking op groeihormoon deficiëntie, waarvoor diagnostiek is geïndiceerd.
-----------------	--

<b>Niveau C</b>	<b>Advies 22</b> Patiënten met NF1 hebben een lagere botdichtheid. Indicaties voor diagnostiek osteoporose/-penie zijn: afbuigende groeicurve, botdysplasie, progressieve scoliose of fracturen.
-----------------	---

### 7.12 Anticonceptie en zwangerschap

Hoewel 75% van de neurofibromen progesteronreceptoren heeft, is niet gebleken dat het gebruik van orale anticonceptie leidt tot groei van de neurofibromen. Er bestaan enkel case-reports over toename van groei van neurofibromen bij het gebruik van hoge dosis progesteronpreparaten. Voorzichtigheidshalve is er een voorkeur voor gebruik van de combinatie anticonceptiepil, die niet alleen gebaseerd is op hoge dosis progesteron [35].

Bij zwangeren met NF1 is er een hoger risico op perinatale afwijkingen, dood- en vroeggeboorte, intrauteriene groeivertraging en keizersnede. Antepartum dienen neurofibromen in het kleine bekken te zijn uitgesloten. Gedurende de zwangerschap kunnen neurofibromen namelijk groeien in omvang en aantal, met mogelijk expansie van spinale plexiforme neurofibromen en ruggenmerg compressie. Zwangerschap kan de kans op verhoogde bloeddruk bij NF1 versterken. Bij vrouwen met epilepsie bij NF1 kan het gebruik van anticonvulsiva aangeboren afwijkingen bij het kind veroorzaken. Vanwege de verhoogde kans op complicaties bij vrouwen met NF1 in de zwangerschap is nauwe samenwerking tussen gynaecoloog en een NF1-expert gewenst [36].

Vanwege het hoge herhalingsrisico bij een dominante aandoening (50%) is beoordeling van de baby op kenmerken van NF1 door een kinderarts in de eerste maanden zinvol. Bij symptomen is DNA diagnostiek laagdrempelig te overwegen, of is anderszins herbeoordeling bij het 2<sup>e</sup> en 5<sup>e</sup> jaar geïndiceerd [1]. Prenatale diagnostiek dient bij voorkeur bij zwangerschapswens, maar in ieder geval vroeg in de zwangerschap met een vrouw met NF1 besproken worden.

<b>Niveau C</b>	<b>Advies 23</b> Er is geen contra-indicatie voor orale anticonceptie bij NF1. Bij voorkeur wordt geen hoge dosis preparaat progesteron voorgeschreven.
-----------------	--

<b>Niveau D</b>	<b>Advies 24</b> Vanwege de verhoogde kans op complicaties bij vrouwen met NF1 in de zwangerschap is nauwe samenwerking tussen gynaecoloog en NF1-expert gewenst.
-----------------	--

<b>Niveau D</b>	<b>Advies 25</b> Vanwege het hoge herhalingsrisico bij een dominante aandoening is het advies om de boreling in de eerste maanden klinisch te beoordelen ten aanzien van verschijnselen van NF1, en DNA diagnostiek te overwegen.
-----------------	--

### 7.13 Maligniteiten [37]

NF1 patiënten hebben een extra kans van 8-13% boven het algemene bevolkingsrisico van 20% op een life-time kans op maligniteiten (exclusief opticusgliomen). Behalve maligne perifere zenuwschede tumoren (synoniemen: MPNST, neurofibrosarcoom, maligne schwannoom) die kunnen ontstaan in preëxistente plexiforme neurofibromen, worden ook astrocytomen, juveniele myelomonocyttaire leukemie (JMML), rhabdomyosarcoom, adenocarcinoom van de ampul van Vater, GIST en andere duodenale en colontumoren geassocieerd met NF1. De aanwezigheid van juveniele xanthogranulomata bij NF1 is geassocieerd met een iets verhoogd risico op JMML, maar

indiceert geen screenende diagnostiek [12]. Secundaire tumoren ontwikkelen zich in 21% van de NF1-patiënten met een primaire maligniteit, vergeleken met 4% van de doorsnee bevolking. De verhoogde kans op een secundaire tumor ten opzichte van de doorsnee bevolking is met name gerelateerd aan eerdere behandeling met radio- of chemotherapie.

Vanwege het verhoogde risico op maligniteiten wordt bij vrouwen vanaf het 35<sup>e</sup> jaar een jaarlijkse mammografie en klinisch borstonderzoek door een specialist aanbevolen (<http://www.oncoline.nl/mammacarcinoom>) [38]. Vanaf het 50<sup>e</sup> jaar voldoet het 'gewone' 2-jaarlijkse bevolkingsonderzoek.

### **MPNST [39]**

Snelle groei, pijn, veranderde consistentie van en uitvalsverschijnselen bij neurofibromen kunnen duiden op maligne ontaarding van neurofibromen. Het risico op MPNST is 8-13%. Zij komen vooral bij volwassenen in de leeftijd 20-35 jaar voor. Deze maligniteit ontstaat meestal in een bekend plexiform neurofibroom maar niet altijd, is vaak snel metastaserend, en heeft een slechte prognose. Er is een verhoogd risico op MPNSTs bij NF1 patiënten met een eerdere behandeling met radiotherapie, positieve familieanamnese voor een maligniteit of OPG, microdeletie van het NF1 gen, multipole subcutane neurofibromen en neurofibromatose neuropathie.

*Diagnostiek:* Een PET-scan kan bijdragend zijn in visualisatie en differentiatie tussen neurofibroom en MPNST, maar vereist expertise in de uitvoering en interpretatie [17].

*Behandeling:* Het doel van behandeling is complete verwijdering. Er is een indicatie voor additionele radiotherapie bij processen die groter zijn dan 5 cm, hoog gegradedeerde lesies en niet in toto verwijderde tumoren. In geval van metastasering omvat palliatieve behandeling Ifosfamide en Doxorubicine. Bij volwassenen wordt Doxorubicine gegeven met een response kans van ongeveer 20% [39].

### **Gastrointestinale tumoren [1, 40]**

*Carcinoidtumoren* komen met name ter plaatse van het duodenum voor, met symptomen als flushing, diarree, faciale teleangiëctasieën, en bronchoconstrictie. Een carcinoid is aan te tonen door de verhoogde uitscheiding van serotonine metaboliet 5-hydroxyindoleacetaat zuur (5-HIAA) in de urine. Behandeling is niet verschillend van behandeling van carcinoidtumoren bij individuen zonder NF1 en gebeurt volgens de richtlijn 'Richtlijn neuroendocriene tumoren (NET) van de tractus digestivus en pancreas' (IKNL 2013, [www.iknl.nl](http://www.iknl.nl)).

*GIST* (gastrointestinale stromale tumoren, tumoren van het mesenchym) komen bij 7% van NF patiënten voor. Kleinere GISTs geven vaak geen klachten. Symptomen zijn gastrointestinale bloeding, buikpijn, en anemie. Het onderscheid tussen een gastrointestinale MPNST en GIST is lastig, omdat de symptomen overlappen en beide zijn positief aankleuren op de PET-scan.

De behandeling is niet anders dan van GISTs bij individuen zonder NF1 en gebeurt volgens de richtlijn wekedelentumoren (optionele chirurgische verwijdering al dan niet gevolgd door chemotherapie, [www.oncoline.nl/wekedelentumoren](http://www.oncoline.nl/wekedelentumoren)).

### **Feochromocytoom [41]**

Tussen 5% en 25% van de patiënten met een feochromocytoom hebben NF1; daarentegen komt slechts bij 1% van de NF1-patiënten een feochromocytoom voor. Een snelle diagnose is van belang wegens de ernstige hypertensie (hoofdpijn) en cardiovasculaire complicaties die hierbij op kunnen treden met name tijdens anesthesie en zwangerschap. Vaak is het feochromocytoom in de bijnier gelokaliseerd. Jaarlijkse bloeddrukcontrole is geïndiceerd bij patiënten met NF1.

<b>Niveau C</b>	<b>Advies 26</b> Vanwege het verhoogde risico op maligniteiten in het algemeen wordt vrouwen met NF1 geadviseerd om vanaf het 35 <sup>e</sup> jaar jaarlijks screening op mammacarcinoom uit te voeren (mammografie en specialistisch borstonderzoek), en vanaf hun 50 <sup>e</sup> jaar deel te nemen aan het landelijke screeningsprogramma.
-----------------	---

<b>Niveau D</b>	<b>Advies 27</b> Screening op overige maligniteiten is bij NF1-patiënten niet zinvol. Histologisch goedaardige tumoren kunnen door hun lokalisatie uiterst riskant zijn voor NF1-patiënten (bv. plexiforme neurofibromen in hoofd-halsgebied, of spinale neurofibromen). De kans op een secundaire tumor bij NF1-patiënten is sterk verhoogd ten opzicht van de algemene bevolking.
-----------------	--

### 7.14 Vasculaire problemen [42]

Er zijn verschillende (cardio)vasculaire problemen en anomalieën beschreven bij NF1. Een arteria renalis stenose ten gevolge van fibromusculaire dysplasie kan zich uiten in hypertensie. Tevens is er een verhoogd risico op het ontwikkelen van een cerebrale obstructieve vasculopathie van de arteria carotis interna met neovasculariatie (het Moya-moya syndroom). Een herseninfarct na bestraling van een OPG is eveneens een bekende complicatie.

Bij hypertensie bij een patiënt met NF1 moet altijd een onderliggende complicatie bij NF1, zoals feochromocytoom en renale oorzaken worden uitgesloten (vasculaire afwijkingen bij NF). Natuurlijk moet ook gezocht worden naar 'gewone oorzaken' (zoals parenchymafwijkingen (waarvoor een DMSA-scan nodig kan zijn) en nierfunctiestoornissen). Vaak is de hypertensie bij adolescenten en volwassenen toch idiopathisch.

<b>Niveau D</b>	<b>Advies 28</b> Verschillende (cardio)vasculaire problemen en anomalieën maken deel uit van het NF1-fenotype. Jaarlijks bloeddrukcontrole is geïndiceerd bij NF1 patiënten ter detectie van hypertensie. Diagnostiek bij hypertensie richt zich op mogelijke complicaties van NF1 (feochromocytoom, arteria renalis stenose) en 'gewone' renale oorzaken.
-----------------	---

### 7.15 Gastrointestinaal [40]

**Gastrointestinale neurofibromen** kunnen symptomen geven van opgezette buik en vol gevoel (bloating), pijn, dyspepsia, hemorragie en obstipatie. Veel kinderen met NF1 hebben bij slappe musculatuur en vertraagde darmmotiliteit klachten van **obstipatie**.

## 8. Multidisciplinaire zorg voor NF1

NF1 is een zeer variabel ziektebeeld met een breed scala aan symptomen en complicaties van verschillende orgaansystemen, waarbij bovendien het onmogelijk is te voorspellen welke klachten een patiënt zal krijgen en wanneer deze op zullen treden. Herkenning van de symptomen kan leiden tot een vroege diagnose en/of tot initiëren van tijdige adequate begeleiding. De complexiteit van de aandoening en de hoge frequentie van complicaties in alle orgaansystemen vereisen een multidisciplinaire benadering. Een optimale diagnostiek, interventie en begeleiding van kinderen met NF1 en ouders is alleen mogelijk door een team van een kinderarts (met bij voorkeur subspecialisatie erfelijk- en aangeboren afwijkingen (EAA)), kinderneuroloog, oogarts, dermatoloog en klinisch geneticus, met de mogelijkheid tot consultatie van andere specialisten. Bij volwassenen met NF1 dient natuurlijk een internist en/of neuroloog betrokken te zijn.

Oogheelkundige beoordeling dient jaarlijks plaats te vinden bij het jonge kind (tot 9 jaar) vanwege de relatief grotere kans van optreden in combinatie met vaak weinig symptomatologie. Jaarlijkse bloeddrukmeting is geïndiceerd bij patiënten met NF1 ter detectie van hypertensie. Vanwege de hoge frequentie van leer- en sociaal-emotionele problemen is monitoring hierop essentieel en wordt dit vooral geadviseerd rond de 'kruisleeftijden' voor school, 3, 6, en 11 jaar, en rond leeftijd van keuze voor een vervolg- of beroepsopleiding (15-16 jaar). Daarnaast is paramedische begeleiding op indicatie en met goed gestelde doelen eveneens bijdragend (zie ook: 'Niet altijd zichtbaar', folder over sociaal-emotionele een leerproblemen bij kinderen met NF1, [www.erasmusmc.nl/encore](http://www.erasmusmc.nl/encore)).

Routinematige screening is niet geïndiceerd voor de meeste overige complicaties. Het belangrijkste is leeftijdsspecifieke monitoring van ziekte verschijnselen en complicaties en voorlichting hierover aan patiënten. Een uitgangs CTscan of MRI onderzoek van het centrale zenuwstelsel en de wervelkolom voor het detecteren van asymptomatische tumoren is niet geïndiceerd omdat ze het beleid niet beïnvloeden [14]. Ernstige complicaties zoals MPNST zullen meest waarschijnlijk optreden tussen controles door. Patiënten voorlichting over alarmsignalen en hoe contact te leggen bij alarmerende symptomen is essentieel. Regelmatige follow-up door experts in NF1 is vooral noodzakelijk op jonge leeftijd (tot 6 jaar), rond de puberteit en bij kinderen met plexiforme neurofibromen en/of gecompliceerde NF.

In Nederland bestaat sinds 2016 het zorgnetwerk voor NF1, waarin zijn opgenomen het expertise centrum met 11 behandelcentra en 3 tal interventie centra (<https://www.neurofibromatose.nl/wegwijzer/zorgnetwerk-nf1/kaart-zorgnetwerk-nf1/>) met onderlinge afspraken over welke NF1 patient op welke locatie welke zorg geleverd kan krijgen.

**Tabel 7 Aandachtsgebieden in de beoordeling en followup van kinderen met NF1**

Anamnese	
	Ontwikkeling (mijlpalen, spraak) en schoolprestaties
	Slaappatroon
	Gedrag, emotionele ontwikkeling, sociale interactie en isolement
	Hoofdpijn, neurologische uitval/prikkelingsverschijnselen, pijn
Lichamelijk onderzoek	
	Visusklachten, objectivering gezichtsvermogen, fundoscopie tot 9 jaar
	Hoofdomtrek (toename kan wijzen op tumor/hydrocefalus)
	Lengte
	Gewicht
	Puberteitsontwikkeling (vervroegde of vertraagde puberteit bij hypofyse/hypothalame afwijkingen)
	Cardiovasculaire beoordeling (congenitale afwijkingen, mn. pulmonaal stenose)
	Bloeddruk (nierarteriestenose, feochromocytoom)
	Beoordeling wervelkolom (paravertebrale neurofibromen) en scoliose
	Beoordeling huid
	Aanwezigheid en aspect van plexiforme neurofibromen
	Neurologisch onderzoek gericht op uitvalsverschijnselen

Samengevat komen we tot een volgend follow-up advies:

### **8.1 Kinderen 0-6 jaar**

#### **Jaarlijkse controle door kinderarts-EAA/kinderneuroloog en oogarts in behandelcentrum.**

In deze leeftijdsgroep wordt vaak de diagnose gesteld, maar is het fenotype nog niet duidelijk. De impact van cognitieve en sociaal- emotionele problematiek kan bij het snel ontwikkelende jonge kind groot zijn en specifieke begeleiding vereisen. Daarnaast kan op jonge leeftijd relatief snelle groei van plexiforme neurofibromen worden gezien.

**Op leeftijd 3 en 6 jaar:** neuropsychologisch onderzoek door ervaringsdeskundigen met NF1 (o.a. interventiecentrum) voor onderkenning van cognitieve en sociaal- emotionele problematiek en voor adviezen gericht op school.

#### **Indicaties voor controle in expertisecentrum:**

1-malig bij gestelde diagnose: informatie verstrekking ouders, objectivering complicaties, genetische counseling

### **8.2 Kinderen 6-10 jaar**

#### **Jaarlijkse controle door kinderarts-EAA/kinderneuroloog en oogarts in behandelcentrum.**

Indien er geen complicaties zijn, kunnen deze kinderen jaarlijks vervolgd worden bij een kinderarts/neuroloog met kennis van NF. Focus is monitoring van lengtegroei, scoliose, puberteitsontwikkeling, bloeddruk, en het optreden van complicaties bij NF. Tevens jaarlijkse controles met fundoscopie bij de oogarts tot het 9<sup>e</sup> jaar.

#### **Indicaties voor jaarlijkse controle in expertise centrum:**

Gecomplieerde NF1 presentaties zoals een (groeiend) plexiform neurofibroom, tumor cerebri, opticusgloom, pubertas praecox.

Nieuw presenterende problemen waarvoor beoordeling en/of diagnostiek geïndiceerd zijn (neurofibroom, gedrags- en/of leerproblemen).

### **8.3 Kinderen 10-12 jaar**

#### **Eenmalige controle in expertise centrum door kinderarts en kinderneuroloog. Tevens neuropsychologisch onderzoek voor advies ten aanzien van voortgezette scholing.**

Deze leeftijd kenmerkt zich door mogelijke veranderingen in leer- en gedragsproblematiek en complicaties bij het optreden van de puberteit (onder andere optreden van cutane neurofibromen, toename groei en scoliose, optreden of groei van plexiforme neurofibromen).

### **8.4 Kinderen 12-16 jaar**

#### **2-jaarlijkse controle door kinderarts-EAA/kinderneuroloog in behandelcentrum.**

Indien er geen belangrijke complicaties zijn kunnen kinderen op deze leeftijd 2-jaarlijks vervolgd worden bij een kinderarts en/of kinderneuroloog met kennis van NF1.

#### **Indicatie voor controle in expertise centrum door kinderarts en kinderneuroloog:**

Bekende complicaties: (groeiend) plexiform neurofibroom, tumor cerebri.

Nieuw presenterende problemen waarvoor beoordeling en/of diagnostiek geïndiceerd zijn (neurofibroom, gedrags- en/of leerproblemen).

### **8.5 Kinderen 16-18 jaar**

#### **Eenmalige afsluitende beoordeling in het expertisecentrum door kinderarts, neuroloog en klinisch geneticus.**

#### **Neuropsychologisch onderzoek in kader vervolgopleiding, ondersteuning in mogelijkheid tot zelfstandig wonen, arbeidsparticipatie, mogelijk optreden van sociale isolement.**

Belangrijke onderwerpen voor voorlichting zijn erfelijkheidsvoorlichting, anticonceptie en het herkennen van alarmsymptomen en instructie hoe hierbij te handelen. Transitie met het definiëren van regievoerder voor volwassen follow-up en de frequentie hiervan.

## 8.6 Volwassenen

### Rond 18<sup>e</sup> jaar beoordeling door neuroloog in een expertisecentrum.

Voorlichting en instructie alarmsymptomen aan zowel de patiënt als aan de eigen huisarts. In de voorlichting moet gesproken worden over:

- Eventuele counseling bij de klinische genetica bij kinderwens en t.a.v. borstkanker risico meisjes (eind pubertijd) en moeders die zelf NF1 hebben.
- De verhoogde kans op het krijgen van diverse maligniteiten.
- De jaarlijkse mammografie en specialistisch borstonderzoek van het 35<sup>e</sup> tot het 50e jaar (daarna regulier bevolkingsonderzoek).
- Snelle laagdrempelige afspraak bij het expertisecentrum bij nieuwe onbegrepen pijnklachten, snelle groei van een (plexiform) neurofibroom of bij functieverlies/neurologische uitval.
- De jaarlijks controle van de bloeddruk en verwijzing naar een expertisecentrum bij hypertensie.

### Er is een sterke voorkeur voor regelmatige follow-up in een expertisecentrum bij:

- NF1 veroorzaakt door microdeleties
- Grote (plexiforme) neurofibromen
- Neurologische uitval
- Reeds aangetoonde maligniteiten
- (Chronische) pijn
- Belangrijke psychosociale problematiek

### 2 - 5 jaarlijkse followup in behandelcentrum door regievoerder (bv. neuroloog).

De vormgeving voor de follow-up in het behandelcentrum t.a.v. frequentie en specialisme is afhankelijk van het fenotype. Voor de signalering van nieuwe problemen, en de mogelijkheid tot informeren over nieuwe inzichten lijkt een interval van 2-5 jaar ook bij de ongecompliceerde NF1 patiënt gewenst. Tussentijds speelt ook de huisarts een rol in specifieke doorverwijzing op indicatie. Verder is er bij volwassenen ook een rol voor de begeleiding bij sociaal-maatschappelijke participatie (o.a. revalidatiearts, psycholoog).

<b>Niveau D</b>	<b>Advies 29</b> Diagnosestelling en begeleiding behoeft een multidisciplinaire benadering (kinderarts, kinderneuroloog, dermatoloog, oogarts, geneticus), omdat NF1 een erfelijke ziekte is met complicaties die zich in alle orgaansystemen kunnen voordoen.
<b>Niveau D</b>	<b>Advies 30</b> Follow up van NF1 patiënten kan in samenwerking tussen expertisecentra en kinderartsen met ervaring van NF1 gebeuren. Er is sterke voorkeur om follow up in expertisecentra te laten plaatsvinden bij: -Kinderen 0-6 jaar, rond leeftijd 11 jaar, rond leeftijd 16, en na transitie. -NF1 patiënten met (bekende of nieuw optredende) complicaties bij NF1
<b>Niveau D</b>	<b>Advies 31</b> Elke patiënt wordt bij de transitie eenmalig in een behandel/expertise centrum gezien door een neuroloog. De vormgeving voor de follow-up in het behandelcentrum t.a.v. frequentie en specialisme is afhankelijk van het fenotype, maar in ieder geval met een interval van 2-5 jaar bij behandelcentrum. Er is sterke voorkeur om followup in expertisecentra te laten plaatsvinden bij: - NF1 veroorzaakt door microdeleties - Grote (plexiforme) neurofibromen - Neurologische uitval - Reeds aangetoonde maligniteiten - (Chronische) pijn

	- Belangrijke psychosociale problematiek
--	--



**Tabel 8 Follow-up schema voor 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, verduidelijking beeld			LO tot klinisch		Bij verdenking mozaïcisme: 2 jaarlijkse beoordeling A, LO, NO tot verduidelijking klinisch beeld													Counseling genetica	klinische	
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 genetica	klinische
Kind van ouder met NF1, zonder symptomen	A, LO in 1 <sup>o</sup> levensjaar																					
<b>Expertisecentrum</b>																						
<b>Behandelcentrum</b>																						

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

## 9. Neurofibromatose Vereniging Nederland (NFVN)

De NFVN is een vereniging voor en door mensen die direct of indirect met NF1 te maken hebben. De vereniging komt op voor de belangen van de NF-patiënt en is actief betrokken bij maatschappelijke en medische ontwikkelingen die betrekking hebben op NF.

Voor de leden wordt viermaal per jaar een rondschrijven verzorgd ("de Nieuwsflits") en er zijn voorlichtingsfolders beschikbaar. Er wordt jaarlijks een algemene vergadering gehouden met wetenschappelijke voordrachten en er zijn regionale contactavonden.

**Documentatie:** (te vinden op <http://www.erasmusmc.nl/encore> en [www. Neurofibromatose.nl](http://www.Neurofibromatose.nl))

'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.

Spotlicht op jongeren met NF1, informatie over socialemotionele en leerproblemen voor jongvolwassenen met NF1 en voor de mensen om hen heen.

Patiëntenfolder voor NF1, ontwikkeld door de NFVN, (<http://www.neurofibromatose.nl>): NF1 Een beschrijving van NF1 voor patient en familie.

Huisarts richtlijn voor NF1, ontwikkeld door de NFVN, VSOP en NHG (<http://www.vsop.nl/nl/publicaties/downloads/huisartsenbrochures/>)

<b>Niveau D</b>	<b>Advies 32</b> De patiëntenvereniging (NFVN) beschikt over voorlichtingsmateriaal voor kinderen en hun ouders, leerkrachten en begeleiders, en zorgverleners. Zij verzorgt regelmatig een bulletin voor leden.
-----------------	---

## 10. Referenties

1. Ferner, R.E., et al., *Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1*. J Med Genet, 2007. **44**(2): p. 81-8.
2. Ferner, R.E., *Neurofibromatosis 1*. Eur J Hum Genet, 2007. **15**(2): p. 131-8.
3. Pasmant, E., et al., *NF1 microdeletions in neurofibromatosis type 1: from genotype to phenotype*. Hum Mutat, 2010. **31**(6): p. E1506-18.
4. Kayes, L.M., et al., *Deletions spanning the neurofibromatosis 1 gene: identification and phenotype of five patients*. Am J Hum Genet, 1994. **54**(3): p. 424-36.
5. Upadhyaya, M., et al., *An absence of cutaneous neurofibromas associated with a 3-bp inframe deletion in exon 17 of the NF1 gene (c.2970-2972 delAAT): evidence of a clinically significant NF1 genotype-phenotype correlation*. Am J Hum Genet, 2007. **80**(1): p. 140-51.
6. Upadhyaya, M., et al., *The spectrum of somatic and germline NF1 mutations in NF1 patients with spinal neurofibromas*. Neurogenetics, 2009. **10**(3): p. 251-63.
7. Brems, H., et al., *Germline loss-of-function mutations in SPRED1 cause a neurofibromatosis 1-like phenotype*. Nat Genet, 2007. **39**(9): p. 1120-6.
8. van Minkelen, R., et al., *A clinical and genetic overview of 18 years neurofibromatosis type 1 molecular diagnostics in the Netherlands*. Clin Genet, 2014. **85**(4): p. 318-27.

9. Messiaen, L.M. and K. Wimmer, *Pitfalls of automated comparative sequence analysis as a single platform for routine clinical testing for NF1*. J Med Genet, 2005. **42**(5): p. e25.
10. Harrisingh, M.C. and A.C. Lloyd, *Ras/Raf/ERK signalling and NF1*. Cell Cycle, 2004. **3**(10): p. 1255-8.
11. Krab, L.C., S.M. Goorden, and Y. Elgersma, *Oncogenes on my mind: ERK and MTOR signaling in cognitive diseases*. Trends Genet, 2008. **24**(10): p. 498-510.
12. Cambiaghi, S., L. Restano, and R. Caputo, *Juvenile xanthogranuloma associated with neurofibromatosis 1: 14 patients without evidence of hematologic malignancies*. Pediatr Dermatol, 2004. **21**(2): p. 97-101.
13. Riccardi, V.M., *A controlled multiphase trial of ketotifen to minimize neurofibroma-associated pain and itching*. Arch Dermatol, 1993. **129**(5): p. 577-81.
14. Mautner, V.F., et al., *Assessment of benign tumor burden by whole-body MRI in patients with neurofibromatosis 1*. Neuro Oncol, 2008. **10**(4): p. 593-8.
15. Nguyen, R., et al., *Growth behavior of plexiform neurofibromas after surgery*. Genet Med, 2013. **15**(9): p. 691-7.
16. Robertson, K.A., et al., *Imatinib mesylate for plexiform neurofibromas in patients with neurofibromatosis type 1: a phase 2 trial*. Lancet Oncol, 2012. **13**(12): p. 1218-24.
17. Warbey, V.S., et al., *[18F]FDG PET/CT in the diagnosis of malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis type-1*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2009. **36**(5): p. 751-7.
18. Stewart, D.R., et al., *Diagnosis, management, and complications of glomus tumours of the digits in neurofibromatosis type 1*. J Med Genet, 2010. **47**(8): p. 525-32.
19. Listernick, R., et al., *Optic pathway gliomas in neurofibromatosis-1: controversies and recommendations*. Ann Neurol, 2007. **61**(3): p. 189-98.
20. Stevenson, D.A., et al., *Approaches to treating NF1 tibial pseudarthrosis: consensus from the Children's Tumor Foundation NF1 Bone Abnormalities Consortium*. J Pediatr Orthop, 2013. **33**(3): p. 269-75.
21. DiMario, F.J., Jr. and S. Langshur, *Headaches in patients with neurofibromatosis-1*. J Child Neurol, 2000. **15**(4): p. 235-8.
22. Rosser, T.L., G. Vezina, and R.J. Packer, *Cerebrovascular abnormalities in a population of children with neurofibromatosis type 1*. Neurology, 2005. **64**(3): p. 553-5.
23. Albers, A.C. and D.H. Gutmann, *Gliomas in patients with neurofibromatosis type 1*. Expert Rev Neurother, 2009. **9**(4): p. 535-9.
24. Mercadante, S. and F. Fulfaro, *World Health Organization guidelines for cancer pain: a reappraisal*. Ann Oncol, 2005. **16 Suppl 4**: p. iv132-135.
25. Lehtonen, A., et al., *Behaviour in children with neurofibromatosis type 1: cognition, executive function, attention, emotion, and social competence*. Dev Med Child Neurol, 2013. **55**(2): p. 111-25.
26. Rietman, A.B., et al., *Motor problems in children with neurofibromatosis type 1*. J Neurodev Disord, 2017. **9**: p. 19.
27. Licis, A.K., et al., *Prevalence of Sleep Disturbances in Children With Neurofibromatosis Type 1*. J Child Neurol, 2013. **28**(11): p. 1400-1405.

28. Leschziner, G.D., J.F. Golding, and R.E. Ferner, *Sleep disturbance as part of the neurofibromatosis type 1 phenotype in adults*. Am J Med Genet A, 2013. **161A**(6): p. 1319-22.
29. Krab, L.C., et al., *Effect of simvastatin on cognitive functioning in children with neurofibromatosis type 1: a randomized controlled trial*. Jama, 2008. **300**(3): p. 287-94.
30. van der Vaart, T., et al., *Simvastatin for cognitive deficits and behavioural problems in patients with neurofibromatosis type 1 (NF1-SIMCODA): a randomised, placebo-controlled trial*. Lancet Neurol, 2013. **12**(11): p. 1076-83.
31. Viridis, R., et al., *Growth and pubertal disorders in neurofibromatosis type 1*. J Pediatr Endocrinol Metab, 2003. **16 Suppl 2**: p. 289-92.
32. Howell, S.J., et al., *Growth hormone and neurofibromatosis*. Horm Res, 2000. **53 Suppl 1**: p. 70-6.
33. Brunetti-Pierri, N., et al., *Generalized metabolic bone disease in Neurofibromatosis type I*. Mol Genet Metab, 2008. **94**(1): p. 105-11.
34. Petramala, L., et al., *Bone mineral metabolism in patients with neurofibromatosis type 1 (von Recklinghausen disease)*. Arch Dermatol Res, 2012. **304**(4): p. 325-31.
35. Lammert, M., V.F. Mautner, and L. Kluwe, *Do hormonal contraceptives stimulate growth of neurofibromas? A survey on 59 NF1 patients*. BMC Cancer, 2005. **5**: p. 16.
36. Chetty, S.P., B.L. Shaffer, and M.E. Norton, *Management of pregnancy in women with genetic disorders: Part 2: Inborn errors of metabolism, cystic fibrosis, neurofibromatosis type 1, and Turner syndrome in pregnancy*. Obstet Gynecol Surv, 2011. **66**(12): p. 765-76.
37. Brems, H., et al., *Mechanisms in the pathogenesis of malignant tumours in neurofibromatosis type 1*. Lancet Oncol, 2009. **10**(5): p. 508-15.
38. Madanikia, S.A., et al., *Increased risk of breast cancer in women with NF1*. Am J Med Genet A, 2012. **158A**(12): p. 3056-60.
39. Widemann, B.C., *Current status of sporadic and neurofibromatosis type 1-associated malignant peripheral nerve sheath tumors*. Curr Oncol Rep, 2009. **11**(4): p. 322-8.
40. Agaimy, A., N. Vassos, and R.S. Croner, *Gastrointestinal manifestations of neurofibromatosis type 1 (Recklinghausen's disease): clinicopathological spectrum with pathogenetic considerations*. Int J Clin Exp Pathol, 2012. **5**(9): p. 852-62.
41. Opocher, G., et al., *Pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease and neurofibromatosis type 1*. Fam Cancer, 2005. **4**(1): p. 13-6.
42. Oderich, G.S., et al., *Vascular abnormalities in patients with neurofibromatosis syndrome type I: clinical spectrum, management, and results*. J Vasc Surg, 2007. **46**(3): p. 475-484.

## 11. Adressen

### **Neurofibromatose Vereniging Nederland (NFVN)**

NFVN, Secretariaat  
Postbus 53386, 2505 AJ Den Haag  
website: [www.neurofibromatose.nl](http://www.neurofibromatose.nl)  
E-mail: [info@neurofibromatose.nl](mailto:info@neurofibromatose.nl)

### **Zie voor adressen behandelteams op:**

<https://www.neurofibromatose.nl/wegwijzer/zorgnetwerk-nf1/kaart-zorgnetwerk-nf1/>

### **Neurofibromatose Expertisecentrum**

***Erasmus MC – Sophia Kinderziekenhuis, Encore***  
Secretariaat Polikliniek Algemene kindergeneeskunde  
Tav NF1- expertise centrum, Kamer Sp 1537  
Postbus 2060, 3000 CB Rotterdam

E-mail: [nf1centrum@erasmusmc.nl](mailto:nf1centrum@erasmusmc.nl)  
Telefoonnummer: 010 - 703 61 46  
[www.erasmusmc.nl/encore](http://www.erasmusmc.nl/encore)

### **Bezoekadres:**

Erasmus MC – locatie Sophia, Wytemaweg 80, 3015 CN Rotterdam (kinderen)  
Erasmus MC – locatie Daniel den Hoed, Groene Hilledijk 301, 3075 EA Rotterdam (volwassenen)

### **Klinische genetica**

[ervo@erasmusmc.nl](mailto:ervo@erasmusmc.nl)  
Polikliniek Klinische Genetica, Wytemaweg 80, 3015 CN Rotterdam

### **Laboratorium voor DNA-diagnostiek**

Mw. Dr. Ir. A.M.W. van den Ouweland  
Afd. Klinische Genetica, Erasmus MC, Wytemaweg 80, 3015 CN Rotterdam  
telefoon: 010 – 7043197

### **Centrum voor Neurologische leer- en ontwikkelingsstoornissen (CNL), Kempenhaeghe**

Sterkelseweg 65 / Postbus 61, 5590 AB Heeze,  
Muldersteeg 6 / Postbus 250, 4900 AG Oosterhout  
[info@kempenhaeghe.nl](mailto:info@kempenhaeghe.nl)  
[www.kempenhaeghe.nl](http://www.kempenhaeghe.nl)