

# Informatie voor de huisarts over

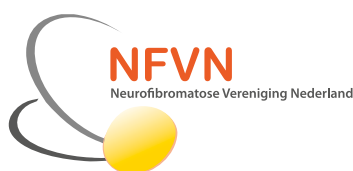
## Neurofibromatose type 1



HERZIENE VERSIE 2016



VSOP



NFVN

Neurofibromatose Vereniging Nederland



nederlands huisartsen  
genootschap

# Algemene aandachtspunten bij de begeleiding van patiënten met zeldzame ziekten

---

Afhankelijk van het ziektebeeld kunnen bepaalde aandachtspunten in het overzicht *niet of minder* van toepassing zijn. Verschillende van de hieronder genoemde aandachtspunten zijn vanzelfsprekend, maar voor de volledigheid opgenomen. Het overzicht is voortgekomen uit meningsvormend onderzoek naar de taakopvatting van huisartsen op het gebied van neuromusculaire ziekten\* en geschikt gemaakt voor zeldzame ziekten\*\* in het algemeen.

## Na het stellen van de diagnose

- De patiënt op korte termijn actief benaderen zodra de specialistische diagnose bekend is.
- Zo nodig navragen hoe de aanpak van de huisarts in de fase voorafgaand aan de diagnosestelling door de patiënt en/of de ouders is ervaren; nagaan of iets in die aanpak of de opstelling van de huisarts de arts-patiëntrelatie negatief beïnvloed heeft.
- Toetsen in hoeverre de patiënt en naasten de diagnose verwerkt en geaccepteerd hebben.
- Navragen welke afspraken met de patiënt en/of de ouders gemaakt zijn over een taakverdeling tussen de behandelaars en over de zorgcoördinatie.
- Bespreken met de patiënt en/of de ouders wat van de huisarts verwacht kan worden aan behandeling en begeleiding.

## Gedurende de ziekte

- Afspreken met betrokken behandelaars wie hoofdbehandelaar is en het beloop van de ziekte bewaakt.
- Beleid afspreken en blijven afstemmen met hoofdbehandelaar (en overige specialisten).
- Eerste aanspreekpunt zijn voor de patiënt, tenzij anders afgesproken met hoofdbehandelaar.
- Zelf behandelen/begeleiden/verwijzen bij medische klachten of problemen zonder specifieke ziektegebonden risico's, tenzij anders afgesproken met hoofdbehandelaar.
- Kennis hebben van de effecten van de ziekte op gewone aandoeningen zoals longontsteking, blaasontsteking, griep(vaccinatie).
- Bewust zijn van extra ziektegebonden risico's en de patiënt en de betrokkenen daarop attenderen.
- Doorverwijzen naar de juiste hulpverleners bij complicaties.
- Alert zijn op fysieke of emotionele uitputting van de naaste omgeving bij (zwaarder wordende) mantelzorgtaken.
- Signaleren van en anticiperen op niet-medische vragen en problemen ten gevolge van diagnose en ziekte.
- Ondersteunen bij praktische en psychosociale hulpvragen (aanpassingen, voorzieningen).
- Zorgen dat de dienstdoende huisartsen (o.a. de huisartsenpost) bij contact met de patiënt bekend kunnen zijn met de speciale kenmerken en omstandigheden die de ziekte met zich meebrengt.
- Anticiperen op vragen rondom het levenseinde.

## Rondom het levenseinde

- Bewust zijn van en de patiënt en de betrokkenen attenderen op extra ziektegebonden risico's in deze fase.
- Wensen rond levenseinde tijdig bespreken en alert zijn op mogelijke (latere) veranderingen hierin.
- Zorgen dat de dienstdoende huisartsen (o.a. de huisartsenpost) bekend zijn met de patiënt en met de speciale kenmerken en omstandigheden die de ziekte in deze fase met zich meebrengt.
- Beleid afspreken voor crisissituaties.
- Zo nodig inschakelen van thuiszorg.
- Anticiperen op een eventuele opname in een ziekenhuis, verpleeghuis of hospice, mochten de omstandigheden in de overlijdensfase dit noodzakelijk maken.
- Verlenen van palliatieve zorg/stervensbegeleiding.
- Verlenen van nazorg aan nabestaanden.

\* *Rapport 'Spierziekten als zeldzame ziekten in de huisartsenpraktijk' 2006 E.C. Eijssens.*

\*\* *Generiek zorgthema Huisartsgeneeskundige zorg 2014 S.A. Hendriks.*

# Neurofibromatose type 1

Neurofibromatose type 1 (NF1), vroeger de ziekte van Von Recklinghausen genoemd, is een neurocutane aandoening. Kenmerkend zijn de multipale café-au-lait vlekken, neurofibromen en Lisch noduli (hamartomen in de iris van het oog; zie *Bijlage*, foto 1, 2 en 5). NF1 is een autosomaal dominant overervende aandoening met een sterk variabele klinische presentatie. Het beeld varieert van een weinig gecompliceerde aandoening met milde huidandoeningen tot een multisysteem aandoening met een aanzienlijke morbiditeit. Ook binnen één familie kan de ernst van de aandoening sterk verschillen. Het is niet mogelijk te voorspellen welke klachten een patiënt zal krijgen en wanneer deze zullen optreden. Bij ernstiger manifestaties hebben patiënten bijkomende complicaties, zoals misvormende neurofibromen, verstandelijke beperking, maligniteiten waaronder centraal zenuwstelsel tumoren of maligne perifere nerve sheath tumoren (MPNST's), orthopedische afwijkingen, endocrinologische stoornissen, psychische, leer- en gedragsproblemen.

De complexiteit en pluriformiteit van het ziektebeeld, alsmede de hoge frequentie van complicaties, vereisen een proactieve multidisciplinaire benadering. De therapeutische mogelijkheden zijn beperkt. Aandachtspunten bij de follow-up zijn het vroeg signaleren van complicaties die zich in verschillende orgaansystemen kunnen voordoen, onderzoek en begeleiding van frequent voorkomende problemen in de ontwikkeling en coördinatie van behandeling van complicaties.

## ENKELE FEITEN

### Vóórkomen

- **Prevalentie** Er zijn in Nederland 4.000-6.000 patiënten met NF1. Dit komt voor de huisarts neer op maximaal één patiënt per normpraktijk. Door het erfelijke aspect zullen er per praktijk soms meerdere patiënten uit één familie zijn.
- **Incidentie** NF1 heeft een incidentie van ongeveer 1/2.500 levendgeborenen.
- **Leeftijd** NF1 is een congenitale aandoening met een progressief verloop. De penetrantie is bijna volledig rond het 6<sup>e</sup> levensjaar; dat wil zeggen dat iedere drager van het gen op die leeftijd voldoet aan de diagnostische criteria. Hoewel er een correlatie is tussen sommige klinische verschijnselen en de leeftijd waarop deze optreden, is het niet mogelijk om voorspellingen te doen over het verloop van de ziekte in de tijd.
- **Geslachtsverdeling** Er is een gelijke verdeling in het optreden van NF1 tussen mannen en vrouwen.
- **Geografische verspreiding** De aandoening komt overal ter wereld in gelijke mate voor. Er is geen correlatie met etniciteit.

### Erfelijkheid en etiologie

- NF1 is een autosomaal dominant overervende ziekte. Er bestaat dus een risico van 50% voor ieder kind van een aangedane ouder om de ziekte te erven. Bij ongeveer de helft van de patiënten is er sprake van een nieuwe mutatie, de rest is familiair.
- Het NF1-gen ligt op het 17<sup>e</sup> chromosoom, gebied 17q11.2. Het is een tumorsuppressorgene dat codeert voor het

- Ras-remmende eiwit neurofibromine. Ras is een proto-oncogen dat ongelimiteerde celgroei kan veroorzaken. Neurofibromine remt Ras en reguleert daarmee de deling en groei van met name zenuwcellen. Bij NF1 ontbreekt neurofibromine, waardoor er vanuit de zenuwcellen goedaardige gezwellen kunnen ontstaan, voornamelijk in de huid en hersenen, maar ook in andere delen van het lichaam.
- Het NF1-gen speelt ook een rol bij o.a. botmineralisatie, groeiregulatie via de hypothalamus-hypofyse-as en signaaloverdracht in de hersenen. Een gemuteerd NF1-gen verstoort signaaluitwisseling tussen zenuwcellen in het gehele lichaam, waardoor mensen met NF1 vaak met motorische, psychische, leer- en gedragsproblemen kampen.
- Er zijn inmiddels talloze verschillende mutaties aangetoond, die verspreid liggen over het gen. Een groot deel van de families heeft een mutatie die in geen enkele andere familie voorkomt. Tot nu toe zijn er twee mutatietypen geïdentificeerd waarvan met zekerheid gesteld kan worden dat ze verband houden met diverse kenmerken van NF1. Microdeleties van het NF1-gen zijn geassocieerd met een ernstiger NF1 fenotype. De 3-bp inframutatie in exon 17 van het NF1-gen leidt tot het mildere café-au-lait alléén fenotype (zie *Varianten*).
- De penetrantie van NF1 benadert de 100%. Dit betekent dat patiënten met een NF1-mutatie vrijwel altijd tekenen van de ziekte vertonen. De mate van expressie, dat wil zeggen de ernst van de complicaties, is echter zeer variabel en vooralsnog niet altijd goed te relateren aan de gevonden genmutatie.

## Varianten

- **Gegeneraliseerde NF1** De meeste mensen met NF1 (90%) hebben de klassieke (gegeneraliseerde) vorm van de aandoening.
- **Segmentale NF1** Patiënten met segmentale NF1 hebben slechts in een beperkt gebied van het lichaam de afwijkingen die bij NF1 horen. Ze hebben geen risico om NF1-gerelateerde afwijkingen te ontwikkelen in niet aangedane lichaamsdelen, maar het risico op complicaties in de aangedane lichaamsdelen is even groot als bij mensen met gegeneraliseerde NF1. Segmentale neurofibromatose komt zeer zelden voor en wordt veroorzaakt door mozaïcisme.
- **NF1 microdeletiesyndroom** Bij microdeleties van het NF1-gen ontbreekt het gehele of een groot deel van het gen. Microdeleties zijn geassocieerd met een ernstiger NF1 fenotype: meer tumorlast, gezichtsdyshormieën, leerproblemen en grotere kans op een verstandelijke beperking. Bij ongeveer 5% van de personen met NF1 komt een microdeletie voor.
- **Ruggenmerg NF1** Deze zeer zeldzame variant van NF1 wordt gekenmerkt door multipole neurofibromen op de zenuwwortels en de frequente afwezigheid van de hoofdkenmerken van NF1 en complicaties.
- **Café-au-lait (CAL) alléén fenotype** Dit is een zeer zeldzame variant van NF1 die wordt veroorzaakt door de exon 17 3-bp inframale deletie. Het betreft een milder fenotype dat wordt gekenmerkt door de afwezigheid van cutane en plexiforme neurofibromen.

## Op NF1 lijkende aandoeningen

- **Legius syndroom (SPRED1-gen mutatie)** Dit is een autosomaal dominant overerfbare aandoening, met voor een deel dezelfde klinische verschijnselen. Opmerkelijk is dat er geen neurofibromen of tumoren in het centrale zenuwstelsel worden gezien. De afwijking bevindt zich op chromosoom 15.
- **Neurofibromatose type 2 (NF2)** NF2 wordt veroorzaakt door een mutatie in het NF2-gen, die gelokaliseerd is op chromosoom 22. Dit is een nog veel zeldzamer ziektebeeld dat vooral aanleiding geeft tot schwannomen en/of meningeomen. Kenmerkend is de ontwikkeling van bilaterale brughoektumoren. Soms hebben NF2-patiënten ook afwijkingen in de huid. Hierdoor zijn NF1 en NF2 niet altijd goed van elkaar te onderscheiden, hoewel het verschillende ziektebeelden betreft met een verschillende genetische basis.
- **Familiaire Schwannomatose** Dit betreft een zeer zeldzame erfelijke aandoening waarbij sprake is van meervoudige schwannomen, echter zonder dat er kenmerken zijn van NF1 of NF2. De afwijking bevindt zich op chromosoom 22.

## Diagnose

- **Klinische diagnose** Meestal wordt de diagnose op de kinderleeftijd gesteld. Er is waarschijnlijk sprake van NF1

wanneer twee of meer van onderstaande klinische criteria aanwezig zijn (NIH Consensus Conference 1987, vertaald in de richtlijn NF1 2015):

1. zes of meer café-au-lait vlekken van 0,5 cm doorsnee voor de puberteit of 1,5 cm doorsnee na de puberteit (zie *Bijlage*, foto 1 Café-au-lait vlekken);
2. twee of meer (sub)cutane neurofibromen of één of meer plexiforme neurofibromen (zie *Bijlage*, foto 2 Cutane neurofibromen, foto 3 Subcutane neurofibromen, foto 4 Plexiform neurofibroom);
3. sproeten (freckling) in de oksels of liezen;
4. glioom van de visuele banen (optic pathway glioma);
5. twee of meer Lisch noduli (iris hamartomen) (zie *Bijlage*, foto 5 Lisch noduli);
6. specifieke botlaesies (zoals dysplasie van het os sphenoidale, of cortexverdunding van de lange pijpbeenderen met of zonder pseudoartrose);
7. eerstegraads familielid met NF1 volgens bovenstaande criteria (Dit geldt alleen als de ouder, broer of zus van de patiënt is aangedaan, niet als het alleen het kind van de patiënt betreft).

- **Genetische diagnose** De klinische diagnose kan worden bevestigd door het aantonen van een mutatie in het NF1-gen. Met de huidige technologie kan bij ongeveer 90-95% van de NF1-patiënten met een klinische diagnose een mutatie geïdentificeerd worden. DNA-diagnostiek wordt meestal door de kinderarts of klinisch geneticus aangevraagd. Indicaties voor DNA-onderzoek zijn:

1. ter bevestiging van de diagnose NF1;
  2. ter verheldering van de diagnose bij een atypisch fenotype of bij twijfel aan de diagnose NF1;
  3. de wens tot prenatale diagnostiek of preïmplantatie genetische diagnostiek in geval van kinderwens.
- **Ernst van NF1** Er is sprake van ernstige NF1 als aan een of meerdere van onderstaande criteria wordt voldaan:

- grote (plexiforme) neurofibromen;
  - neurologische uitval;
  - reeds aangetoonde maligniteiten;
  - (chronische) pijn;
  - belangrijke leerproblemen, psychosociale en/of psychiatrische problematiek;
  - instabiel ziektebeeld (snelle progressie symptomen);
  - NF1 veroorzaakt door microdeleties.
- Als aan geen van bovenstaande criteria wordt voldaan, dan heeft de persoon een milde vorm van NF1. Het vaststellen van een 'milde' vorm van NF1 is een momentopname, het beloop en de ernst kan met de tijd veranderen.

### **Beloop**

- Sommige symptomen van NF1 komen rond bepaalde leeftijden voor, andere kunnen zich voordoen onafhankelijk van de leeftijd van het individu. De impact van symptomen kan in verschillende levensfasen verschillend zijn (bijvoorbeeld cognitieve of gedragsproblemen in de schoolgaande leeftijd).
- De karakteristieke volgorde van het verschijnen van de huidkenmerken is: café-au-lait vlekken, axillaire sproeten,

Lisch noduli en dan neurofibromen. Op de leeftijd van één jaar heeft 70% van de kinderen met NF1 al twee of meer klinische kenmerken. Op de leeftijd van 6 jaar kan bij het merendeel van de kinderen de klinische diagnose worden gesteld.

- De levensverwachting varieert met de ernst van de aandoening (met name aanwezigheid van MPNST's) en eventuele complicaties. De gemiddelde beperking is tussen de 8-15 jaar ten opzichte van de gezonde populatie.

## **SYMPTOMEN**

NF1 is een systeem-aandoening en kan gepaard gaan met zeer veel verschillende symptomen. De meeste patiënten hebben een milde vorm van de ziekte.

### **Huidafwijkingen**

- **Café-au-lait vlekken** Dit is meestal het eerste kenmerk van NF1; ruim 80% van de NF1-kinderen vertoont deze in het eerste levensjaar. Bij volwassenen worden ze vaak minder duidelijk of ze verdwijnen. Het betreft koffiekleurige maculae, verspreid over het lichaam. Een typische café-au-lait vlek is scherp begrensd en iets donkerder dan de rest van de huid. Ongeveer 25% van de normale populatie heeft 1-3 café-au-lait vlekken. Echter, een aantal van zes of meer rechtvaardigt de verdenking op NF1 (zie ook *Bijlage*, foto 1 Café-au-lait vlekken).
- **Sproeten** Sproeten (freckling) in oksels en liezen zijn veelal het vervolgens optredende symptoom. Ze worden gezien bij ongeveer 80% van de kinderen met NF1 vóór het zesde jaar. Zij kunnen ook optreden in de nek of in andere huidplooien (perineum, onder de kin, op de oogleden, in huidplooien door obesitas en in een latere levensfase onder de mammae).
- **Glomus tumoren** Glomus lichaampjes zijn kleine dermale ingekapselde arterioveneuze anastomosen die zich vooral in vingertoppen en onder de nagels bevinden. Zij zorgen normaal voor regulatie van de perifere bloedstroom en lichaamstemperatuur. Bij ontregeling kunnen zij lokale gevoeligheid, koudesensitiviteit en hevige pijn veroorzaken.

### **Neurofibromen**

- **Soorten en samenstelling** Neurofibromen zijn goedaardige gezwellen die bestaan uit een combinatie van Schwann-cellen, fibroblasten en mestcellen. Er zijn vier typen: cutane, subcutane, nodulair plexiforme en diffuus plexiforme neurofibromen.
- **Cutane neurofibromen** Cutane neurofibromen komen het meest voor. Ze zijn paarskleurig, week-elastisch

van consistentie, dikwijls jeukend en cosmetisch soms zeer belastend. Cutane neurofibromen gaan uit van de eindtakjes van de huidzenuwen, verschijnen meestal rond de puberteit en blijven daarna gedurende het leven ontstaan. Ze kunnen in aantal toenemen tijdens de zwangerschap. Het aantal kan sterk verschillen. Cutane neurofibromen zijn goedaardig en er is geen risico voor een maligne ontaarding (zie *Bijlage*, foto 2 Cutane neurofibromen).

- **Subcutane neurofibromen** Subcutane neurofibromen groeien langs de perifere zenuwen. Ze openbaren zich van de vroege adolescentie tot op jong volwassen leeftijd. Subcutane neurofibromen zijn vaak onopvallend, rond van vorm, voelen vast aan en veroorzaken nogal eens pijn. De kans op maligne degeneratie is zeer klein (zie *Bijlage*, foto 3 Subcutane neurofibromen).
- **Plexiforme neurofibromen** *Nodulair plexiforme neurofibromen* verschijnen als complexe tumormassa's langs zenuwwortels en grotere zenuwen. Bij groei langs de wervelkolom kunnen wervels aangetast worden en kan er, bij ingroei in het wervelkanaal, compressie van het ruggenmerg optreden. *Diffuus plexiforme neurofibromen* kunnen overal langs de grote zenuwen en plexus voorkomen. Diffuus plexiforme neurofibromen groeien niet zelden door in omliggende weefsels waardoor ze slecht afgrensbaar zijn. In de overliggende huid ziet men soms hypertrofie, hyperpigmentatie of hypertrichosis. Diffuus plexiforme neurofibromen zijn congenitaal, maar worden vaak pas later opgemerkt door hun groei. Plexiforme neurofibromen (zowel de nodulair als diffuus groeiende) kunnen groeien, lokale druk en pijn veroorzaken, misvorming van het lichaam geven en tot handicap leiden. Snelle groei, pijn, veranderde consistentie en uitvalsverschijnselen kunnen duiden op maligne ontaarding. Het risico op ontaarding in maligne perifere Schwann-cel tumoren (MPNST's) is 8-13% (zie *Bijlage*, foto 4 Plexiform neurofibroom).

- **Lisch noduli**  
Lisch noduli zijn kleine gepigmenteerde hamartomen in de iris die geen klachten veroorzaken en met spleetlamponderzoek kunnen worden aangetoond. Zij zijn bij ruim 90% van de NF1-patiënten aanwezig aan het eind van de puberteit. Lisch noduli maken deel uit van de diagnostische criteria van NF1 en zijn als zodanig dus van diagnostisch belang (zie *Bijlage*, foto 5 Lisch noduli).

### **Ophthalmologische afwijkingen**

- **Gliomen van de visuele banen (optic pathway glioma, OPG)** OPG's worden bij beeldvormend onderzoek bij 15-20% van de NF1-kinderen gezien, waarvan de helft asymptomatisch zijn. Het zijn pilocytair astrocytomen, meestal gelokaliseerd in de nervus opticus en/of het chiasma. Het beloop van een OPG bij kinderen met NF1 is zeer verschillend van een OPG bij kinderen zonder NF1. Meestal geven zij bij NF1 namelijk weinig symptomen en is er geen groei.
- **Andere ophthalmologische afwijkingen** Naast OPG's is NF1 geassocieerd met cornea-afwijkingen, glaucoom, afwijkingen van de choroïdea, strabismus, myopie, specifieke botlaesies van de orbitae, hypertelorisme (wijde oogstand) en congenitale ptosis.

### **Specifieke botlaesies**

- **Dysplasie van de lange pijpbeenderen** Specifiek voor NF1 is cortexverdunding van de lange pijpbeenderen, leidend tot congenitale bochtvorming ("anterolateral bowing") van tibia en/of fibula. De prevalentie is 3% in de gehele NF1-populatie. Een anterolaterale bochtvorming met of zonder pseudo-artrose bij een zuigeling berust in meer dan 50% van de gevallen op NF1.
- **Pseudo-artrose** 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 de leeftijd van twee jaar. Vaak wordt de voorafgaande cortexverdunding en "bowing" van de lange pijpbeenderen pas opgemerkt wanneer er een fractuur ontstaat. Pseudo-artrose kan de functie van een arm of been aanzienlijk verminderen. Soms kan de mobiliteit door amputatie en vervanging door een prothese worden verbeterd.
- **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.
- **Dysplasie van het os sphenoidale** Dit is een zeldzame complicatie, die kan leiden tot een (pulserende) exophthalmus.
- **Scoliose** Bij 10-25% van de mensen met NF1 is er sprake van scoliose. Deze wordt meestal tussen het 6<sup>e</sup> en 10<sup>e</sup> levensjaar vastgesteld. Zowel idiopathische als dystrofische scoliose treden op bij NF1. De dystrofische vorm is zeer progressief en heeft een slechte prognose.

- **Hemihypertrofie/gigantisme** Buitenproportionele groei kan bij elk deel van het lichaam voorkomen. Het 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.
- **Macrocephalie** Schedelomtrekken boven de +2SD worden gezien bij 45% van de NF1-patiënten. Het wordt veroorzaakt door toegenomen hersenvolume.
- **Hypertelorisme** Een wijde oogstand hoort bij het "facies neurofibromatosis", met een brede neusrug, pigmentafwijkingen ("dirty skin") en asymmetrieën in het gezicht.
- **Thoraxafwijkingen** Bij patiënten met NF1 komt vaak een milde pectus excavatum/carinatum voor.
- **Osteoporose** NF1-patiënten hebben een lagere botdichtheid dan leeftijdsgenoten, variërend van osteopenie tot osteoporose. De etiologie is onbekend.

### **Leer- en gedragsproblemen**

- **IQ** De IQ-scores van kinderen met NF1 zijn circa 10 punten lager dan bij hun niet-aangedane familieleden. Bij 4-8% van de NF1-patiënten is er sprake van een verstandelijke beperking (IQ < 70).
- **Leerproblemen** Het merendeel van de kinderen met NF1 heeft te maken met cognitieve problemen. De helft van hen heeft specifieke leerproblemen. Bij de andere helft hangen de problemen samen met een lagere intelligentie. Vaak is er een beperking in het visueel-ruimtelijk inzicht, waarbij bijvoorbeeld problemen met rekenen kunnen bestaan. Ook komen ernstige leesproblemen (dyslexie) en rekenproblemen (dyscalculie) vaker voor.
- **Geheugen- en aandachtsproblemen** Het geheugen voor visueel ruimtelijke informatie is vaak niet goed ontwikkeld. Daarnaast kan het werkgeheugen verminderd zijn en is er frequent sprake van aandachtsproblemen.
- **Emotionele, sociale en gedragsproblemen** Bij ruim een derde van de kinderen komen deze problemen voor. Deze uiten zich in angstig en teruggetrokken gedrag, maar vooral in aandachtsproblemen en gebrekkige sociale vaardigheden. Deze laatste problemen kunnen dermate ernstig zijn dat gesproken kan worden van ADHD (30-50%) of ASS (10-30%).

### **Motoriek**

- Zowel een houterige en onhandige grove motoriek als een beperkte fijne motoriek komen veel voor. De combinatie van een slechte coördinatie, slappe spieren en hyperlaxiteit leidt vaak tot snel vallen en onhandig zijn. Bij ongeveer een derde van de kinderen kan gesproken worden van een ontwikkelingsstoornis van de coördinatie.

### **Spraak-/taalstoornissen**

- Bij 30-40% van de patiënten komt een spraakstoornis voor. Karakteristiek zijn de hypernasaliteit, verminderde snelheid, afwijkende intonatie, monotonie, tremor en niet variërend volume.
- Veel patiënten hebben een verminderd taalbegrip, 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.

### **Neurologische verschijnselen**

- **Hoofdpijn** Spanningshoofdpijn en migraine kennen een grotere prevalentie dan in de algemene bevolking. De oorzaak is veelal onbekend. Soms wordt de hoofdpijn veroorzaakt door ernstige hypertensie. Bij een gering percentage van de patiënten is er sprake van een aquaductstenose met hydrocephalus. In dat geval worden hoofdpijn en visusklachten verklaard door een verhoogde intracranieële druk.
- **Epilepsie** Bij NF1-patiënten komt epilepsie iets vaker voor dan in de algemene populatie. Structurele afwijkingen in de hersenen zijn echter zelden een verklaring.
- **CVA's** Door vaatocclusie of als complicatie van hypertensief vaatlijden kunnen CVA's ontstaan. Het is tevens een veelvoorkomende complicatie na bestraling van een OPG.
- **Hersentumoren** Hersentumoren komen vaker voor dan in de algemene populatie (zie *Maligniteiten*).
- **Neuropathie** Perifere neuropathie komt bij ongeveer 4% van de patiënten voor en compressie van zenuwen in de wortels van het ruggenmerg bij ongeveer 3%. Perifere neuropathie kan een ernstige complicatie zijn.
- **Slaapproblemen** Kinderen met NF1 hebben nogal eens moeite met inslapen; waarschijnlijk berust dit op een verminderde melatonine excretie.
- **Vermoeidheid** Mensen met NF1 hebben vaker dan gemiddeld ernstige vermoeidheidsklachten die kunnen leiden tot school- en arbeidsuitval.

### **Endocrinologische afwijkingen**

- Endocriene stoornissen komen bij 1-3% van alle NF1-patiënten voor. Bij 1% van de volwassen NF1-patiënten betreft dit een feochromocytoom.
- Bij kinderen met NF1 is centrale pubertas praecox de meest frequent voorkomende endocrinopathie, gevolgd door groeihormoondeficiëntie. Endocriene afwijkingen ziet men vaker bij jongens met NF1. Een vroegtijdige of verlate puberteit kan veroorzaakt worden door een OPG, als de hypothalamus bij het proces is betrokken.

### **Maligniteiten**

- **MPNST's** Plexiforme neurofibromen kunnen transformeren in maligne perifere ("nerve sheath") tumoren. Signalen zijn pijn, verandering van consistentie,

groei en uitvalsverschijnselen. Het levenslange risico voor patiënten met NF1 op een MPNST's wordt geschat op 8-13%. Het is een agressieve en potentieel fatale maligniteit. Het is heel belangrijk dat deze MPNST's in een relatief vroege fase worden ontdekt, want bij metastasering is curatieve therapie zelden mogelijk (zie *Alarmsignalen*).

- **Borstkanker** Bij vrouwen met NF1 onder de 50 jaar komt borstkanker vaker voor dan in de algemene bevolking.
- **Overige maligniteiten** Naast MPNST's worden ook astrocytomen, rhabdomyosarcomen, juveniele myelo monocyttaire leukemie (JMML), feochromocytomen en darmtumoren (in het bijzonder van de papil van Vater) geassocieerd met NF1.
- **Secundaire tumoren** Bij maar liefst 21% van de NF1-patiënten met een primaire maligniteit ontwikkelen zich later secundaire tumoren, vergeleken met 4% van de algemene populatie.

### **Vasculaire problemen**

- **Stenosen** Verschillende cardiovasculaire problemen en anomalieën maken deel uit van het NF1-fenotype. Bekend zijn de arteria renalis stenose en de pulmonalis stenose.
- **CVA** Bestraling van een OPG kan op termijn een herseninfarct als complicatie geven.
- **Hypertensie** Meestal is er sprake van essentiële hypertensie. Renovasculaire laesies komen echter veel voor (arteria renalis stenose). Bij ernstige hypertensie (hoofdpijn) moet ook gedacht worden aan een feochromocytoom. Een snelle diagnose is van belang vanwege de cardiovasculaire complicaties, speciaal tijdens anesthesie en zwangerschap.

### **MRI-afwijkingen**

- **Unidentified Bright Objects (UBO's)** Op T2-gewogen MRI-opnamen van de hersenen worden bij 60-70% van de kinderen met NF1 hyperintense laesies gezien. Deze presenteren zich gemiddeld op 7-jarige leeftijd en verdwijnen bij het ouder worden. Een duidelijke relatie met klinische verschijnselen (zoals leerproblematiek) is niet aangetoond. UBO's hebben geen klinische consequenties en follow-up MRI-onderzoek is niet nodig.

### **Gastrointestinale problemen**

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



### **Algemeen**

- **Organisatie van de integrale zorg** Integrale zorg voor patiënten met NF1 wordt, vanwege het zeldzame karakter van de aandoening, geconcentreerd aangeboden in een aantal gespecialiseerde centra, die indien nodig samenwerken met andere zorginstellingen. Op dit moment (2016) is het NF1-team van ENCORE (Erfelijke Neuro Cognitieve Ontwikkelingsstoornissen Rotterdam, Erasmus MC) erkend als expertisecentrum voor NF1. Daarnaast wordt multidisciplinaire zorg ook in diverse andere instellingen geleverd. Er wordt toegewerkt naar een expertisenetwerk voor NF1-zorg waarin alle betrokken zorgverleners en zorginstellingen met elkaar samenwerken. In een dergelijk expertisenetwerk zal iedere NF1-patiënt een regievoerend arts (RA) hebben, die de zorg coördineert en de patiënt ondersteunt.
- **Multidisciplinaire behandeling** De complexiteit en pluriformiteit van het ziektebeeld, alsmede de hoge frequentie van complicaties, vereisen een proactieve multidisciplinaire benadering. Een behandelteam voor kinderen bestaat uit een (RA) kinderarts, (RA) kinderneuroloog en oogarts, met de mogelijkheid tot consultatie van andere specialisten. Een behandelteam voor volwassenen bestaat uit een (RA) neuroloog en dermatoloog met de mogelijkheid tot consultatie van andere specialisten. In het Erasmus Medisch Centrum (Rotterdam) en het Maastricht Universitair Medisch Centrum zijn er multidisciplinaire Neurofibromatose teams. Deze bieden multidisciplinaire diagnostiek, follow-up en begeleiding aan patiënten met een gecompliceerde erfelijke aandoening, waarvan de verschijnselen niet alleen in alle orgaansystemen, maar ook gespreid in de tijd kunnen optreden.
- **Follow-up** Ondanks de beperkte therapeutische mogelijkheden zijn specialistische diagnosestelling en follow-up belangrijk. NF1 is een complexe erfelijke aandoening met een variabel verloop, ook binnen één familie. Aandachtspunten bij de follow-up zijn:
  - voorlichting over de zeer variabele ziekte;
  - het vroeg signaleren van complicaties die zich in verschillende orgaansystemen kunnen voordoen;
  - onderzoek en begeleiding van frequent voorkomende problemen in de ontwikkeling;
  - coördinatie van behandeling bij complicaties; vast verwijspunt voor de huisarts en ouders;
  - genetisch advies ten behoeve van de ouders/overige familieleden, met mogelijkheid van DNA-onderzoek.

### **Neurofibromen**

- **Cutane neurofibromen** Deze worden vooral verwijderd vanwege hun psychosociale en emotionele belasting,

hoewel er soms ook functionele beperkingen zijn (jeuk- en pijnklachten). Lasertherapie en plastische chirurgie zijn mogelijke behandelingen, echter niet met blijvend resultaat.

- **Plexiforme neurofibromen** Plexiforme neurofibromen die pijnklachten geven, snel groeien, van consistentie veranderen en functieverlies veroorzaken, zijn een indicatie voor snelle nadere diagnostiek (MRI- en eventueel PET-scan), in verband met de mogelijkheid op maligne ontaarding. Voor plexiforme neurofibromen op bedreigende lokalisaties (zoals de hoofd/hals-regio, (para-)vertebraal, het perineale- en het gastro-intestinale gebied) bestaat een indicatie voor MRI-onderzoek naar de uitbreiding en de relatie tot andere weefsels. Omdat er vaak doorgroei is in de omgevende structuren, zijn deze meestal histologisch goedaardige tumoren zeer moeilijk in toto te verwijderen. Operaties worden vaak gecompliceerd door bloedverlies en moeilijke wondgenezing. Ook is de kans op recidiefgroei groot als men zich tot debulking moet beperken. Bij langzaam groeiende tumoren kan men in eerste instantie afwachten. Multidisciplinair overleg is noodzakelijk alvorens te opereren.

### **Ophthalmologische afwijkingen**

- **Algemeen** Kinderen tot 9 jaar worden jaarlijks door een oogarts onderzocht. Als nauwkeurig oogheelkundig onderzoek geen afwijkingen toont en er geen endocrinologische stoornissen zijn, is aanvullend beeldvormend onderzoek niet geïndiceerd.
- Indicaties voor oogheelkundige beoordeling op oudere leeftijd zijn: strabisme, proptosis en daling van de visus zonder dat er sprake is van een refractieafwijking.
- **OPG** Bij verdenking op een OPG is MRI-onderzoek geïndiceerd. Asymptomatische OPG's kunnen onbehandeld blijven. Wel worden zowel oogheelkundige als MRI-controles aanbevolen. Bij progressieve verschijnselen wordt behandeling overwogen. Na aanvankelijke progressie kan de groei echter spontaan tot stilstand komen, wat de keuze om al dan niet in te grijpen compliceert. Behandeling is slechts bij een minderheid noodzakelijk en vindt bij voorkeur plaats in de vorm van chemotherapie. Radiotherapie is gecontraïndiceerd bij kinderen, gezien het verhoogde risico op een secundaire maligniteit na bestraling.

### **Orthopedische afwijkingen**

- **Pseudoartrose** Bij congenitale "bowing" van de lange pijpbeenderen is vroege orthopedisch-chirurgische interventie nodig, ter voorkoming van pseudo-artrose. Goede resultaten worden behaald door middel van een corticale spongiosa plastiek.



- **Scoliose** Bij kinderen met NF1 is de scoliose soms progressief, vooral de dystrofische vorm. De scoliose dient nauwlettend gecontroleerd te worden. Orthopedische behandeling met correctie door een beugel of operatie kan nodig zijn.

### **Leer- en gedragsproblematiek**

- **Periodiek onderzoek** Gebleken is dat ook kinderen die het aanvankelijk goed doen op school (ernstige) cognitieve, emotionele, sociale en/of leerproblemen kunnen hebben. Het is daarom zinvol om al vanaf jonge leeftijd neuropsychologisch onderzoek te doen bij alle kinderen met NF1. Hierbij wordt beoordeeld of, in het kader van de ontwikkeling, een bepaalde vorm van ondersteuning of een aangepast schooladvies nodig is. Bij iets oudere kinderen kan ook advies over eventuele medicatie worden gegeven. Zo nodig verwijst de regievoerend arts naar een kinderpsychiater.
- **Onderwijs, leren en psychosociaal functioneren** Slechts 15% van de NF1-kinderen volgt zonder hulp regulier onderwijs. Ongeveer de helft van de kinderen met NF1 in de basisschoolleeftijd komt terecht in het speciaal onderwijs. Andere ondersteunende maatregelen zijn remedial teaching, fysiotherapie, logopedie, psychologische begeleiding, ouderbegeleiding, pedagogische en ambulante schoolbegeleiding en medicamenteuze therapie.
- **Verstandelijke beperking** Bij een ontwikkelingsachterstand kunnen ouders/patiënten worden verwezen naar Stichting MEE voor advies en begeleiding toegespitst op de individuele situatie (zie *Consultatie en verwijzing*).

### **Medicamenteuze behandeling**

- Tot nu toe bestaat er geen curatieve medicamenteuze behandeling voor NF1. De resultaten van medicamenteuze behandeling van plexiforme neurofibromen zijn teleurstellend. Wel zijn er steeds meer aanwijzingen voor goede effecten van farmacotherapie op deelsymptomen.
- **Bisfosfonaten** Behandeling van eventuele osteoporose met calcium en vitamine D verbetert de botdichtheid niet. Meer onderzoek is nodig om te zien of behandeling met bisfosfonaten wel zinvol is.
- **Methylfenidaat** Methylfenidaat heeft bij de meeste kinderen met NF1 en ADHD een goed effect op de concentratie.
- **Melatonine** Bij inslaapproblemen kan tijdelijke behandeling met melatonine uitkomst bieden.
- **Ketotifen** Bij pruritus kan het antihistaminicum de klachten doen afnemen.

### **Monitoring**

- **Kinderen** Periodiek onderzoek van NF1-patiënten heeft tot doel het vroegtijdig opsporen en behandelen van complicaties. Voor een optimale zorg bij kinderen van 0 tot 10 jaar met NF1 wordt jaarlijks onderzoek aanbevolen door een multidisciplinair Neurofibromatose team in een expertise- of behandelcentrum en bij kinderen tussen 10 en 18 jaar eenmaal per twee jaar, volgens de Zorgstandaard Neurofibromatose type 1 (2015).
- **Volwassenen** Gedurende het hele leven is zorg vereist voor de NF1-patiënt. Patiënten met een ernstige vorm van NF1 worden jaarlijks gecontroleerd door een multidisciplinair Neurofibromatose team in een expertise- of behandelcentrum. Volwassenen met een milde vorm van NF1 kunnen jaarlijks voor bloeddrukcontrole terecht bij de huisarts en worden minimaal eenmaal per vijf jaar verwezen naar een expertise- of behandelcentrum voor controle. Op latere leeftijd komen onder andere MPNST's, feochromocytomen en vasculaire complicaties voor. Regelmatige tensiecontroles kunnen een feochromocytoom, een nierarteriestenose of andere vasculopathieën aan het licht brengen. De bloeddruk wordt minimaal eenmaal per jaar gemeten en de patiënt krijgt voorlichting over de symptomen passend bij MPNST's en compressie van het ruggenmerg. De neuroloog kan deze voorlichting goed geven. Aan vrouwen met NF1 wordt geadviseerd om vanaf het 40<sup>e</sup> levensjaar via de huisarts jaarlijks screening op borstcarcinoom uit te laten voeren (mammografie en specialistisch borstonderzoek) en vanaf het 50<sup>e</sup> jaar eens per twee jaar (mammografie via het landelijke screeningsprogramma). Op advies van het EC/BC kan de startleeftijd voor screening worden verlaagd naar het 35<sup>e</sup> levensjaar. Op volwassen leeftijd is voortzetting van de begeleiding van de ontwikkelingsproblematiek (ADHD, ASS) noodzakelijk. De volwassenen met NF1 zijn vatbaar voor sociaal isolement en psychosociale problematiek (bijvoorbeeld depressiviteit).
- **Afstemming specialist - huisarts** Bij gebrek aan duidelijke (Nederlandse) protocollen voor monitoring van volwassenen, is een goede afstemming tussen huisarts en specialisten noodzakelijk. De huisarts heeft bij patiënten met een milde vorm van NF1 een belangrijke rol bij de jaarlijkse tensiecontroles, signalering van symptomen die kunnen wijzen op complicaties en verwijzing, signaleren en actief vragen naar psychosociale problemen en de begeleiding of de verwijzing hiervoor.

## ERFELIJKSHEIDSVORLICHTING EN ZWANGERSCHAP

### *Diagnostiek bij familieleden*

- **Evaluatie ouders** Als NF1 nog niet eerder in de familie voorkwam, zal familieonderzoek via de klinisch geneticus worden geïnitieerd. Er kan sprake zijn van een kiemcelmozaïek. Daarom kan, ook bij een ogenschijnlijk sporadische NF1, het risico op een volgend kind met NF1 verhoogd zijn. Als de bij het kind gevonden DNA-mutatie bij de ouders niet wordt aangetoond, is de kans op de aandoening voor een eventueel volgend kind zeer gering. Als de mutatie wel aanwezig is, is de kans op herhaling 50%. Niet zelden wordt de diagnose NF1 pas bij één van de ouders gesteld, nadat de diagnose bij een kind bekend is.
- **Informerer familieleden** De Nederlandse wetgeving staat niet toe dat klinisch genetici/consulenten rechtstreeks familieleden van de patiënt informeren over het bestaan van een erfelijke aandoening in hun familie. De patiënt kan wel met begeleiding van de klinisch geneticus en met behulp van een door de klinisch geneticus opgestelde familiebrief zijn/haar familieleden hierover informeren. De patiënt moet worden gewezen op het belang voor de familieleden en op de morele verantwoordelijkheid hen te informeren.

### *Kinderwens/prenatale diagnostiek*

- **Klinisch geneticus** Bij een kinderwens wordt de patiënt verwezen naar een klinisch geneticus. Deze licht ouders voor over de zeer variërende uiting van NF1 binnen een familie en legt uit dat het prenataal vaststellen van de diagnose niet de ernst van de ziekte kan voorspellen.
- **DNA-diagnostiek** Als de specifieke NF1-mutatie bij de aangedane toekomstige ouder bekend is, kan prenatale DNA-diagnostiek worden gedaan. Bij families waar geen NF1-mutatie kon worden geïdentificeerd, kan prenataal onderzoek plaatsvinden door middel van koppelingsonderzoek. Dit onderzoek vereist DNA-samples van verschillende aangedane familieleden en is dus niet geschikt als de toekomstige ouder een de novo mutatie heeft.

- **Alternatieven** Ouders moeten door de klinische geneticus worden geïnformeerd over substantiële verlaging van het risico om een aangedaan kind te krijgen door sperma- of eiceldonatie. Ook de voor- en nadelen van adoptie moeten worden besproken.
- **Pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD)** Wanneer wordt overwogen om via PGD zwanger te worden, kan worden verwezen naar de klinisch geneticus voor een voorlichtings-/adviesgesprek (zie *Consultatie en verwijzing*). Met een IVF-procedure worden embryo's verkregen. Voor terugplaatsing van de embryo's worden enkele cellen van een embryo afgenomen en onderzocht op de bekende mutatie. Een of twee niet aangedane embryo's worden in de baarmoeder teruggeplaatst.

### *Zwangerschap*

- **Hormoonwisselingen** Neurofibromen zijn gevoelig voor hormonale beïnvloeding. Ze kunnen tijdens de zwangerschap in grootte en aantal toenemen. In hoeverre dit zal gebeuren is echter niet te voorspellen.
- **Foetochromocytomen** Ook bij NF1-patiënten zijn foetochromocytomen relatief zeldzaam. Ze worden tijdens de zwangerschap gemakkelijk gemist, vanwege de gelijkens van de symptomen met pre-eclampsie.
- **Begeleiding** Overleg tussen de verloskundige/gynaecoloog en de behandelend specialist op het gebied van NF1 is noodzakelijk. Zo moet onder meer worden uitgesloten dat neurofibromen in het bekkengebied aanwezig zijn die de partus zouden kunnen belemmeren.
- **Evaluatie kind** Na de geboorte zal de baby door een kinderarts worden onderzocht op mogelijk vroege verschijnselen van NF1. Er is immers een 50% kans dat het kind het gemuteerde gen heeft overgeërfd.

### *Anticonceptie*

- Hoewel uit onderzoek blijkt dat 75% van de neurofibromen progesteronreceptoren heeft, is niet gebleken dat het gebruik van orale anticonceptie leidt tot groei van de neurofibromen. Het voorschrijven van een mono-preparaat hoge dosis progesteron wordt echter toch afgeraden.

## AANDACHTSPUNTEN VOOR DE HUISARTS

### Algemeen

- **Ziektebeeld** NF1 betreft een autosomaal dominant overervende ziekte met een grote variabiliteit van de symptomen, waarbij het onmogelijk is te voorspellen welke klachten de patiënt zal krijgen en wanneer deze zullen optreden. Ook binnen één familie is deze variabiliteit aanwezig. Het vraagt inlevingsvermogen en begrip van de huisarts om de patiënt te ondersteunen bij de aanvaarding hiervan.
- **Alarmsignalen** Pijn, uitvalsverschijnselen, groei en/of consistentieverandering van een plexiform neurofibroom zijn alarmerende symptomen en kunnen duiden op maligne ontaarding. Dit is reden voor snelle doorverwijzing naar de regievoerend arts. Dit geldt tevens voor hypertensie, hoofdpijn of braken in de ochtend en verslechtering van het zien die niet met een brilcorrectie kan worden verbeterd.
- **Kennis** NF1-patiënten zijn vaak goed geïnformeerd over hun ziekte. Patiënten stellen het op prijs als hun kennis wordt erkend en de huisarts aangeeft niet alles over het ziektebeeld te weten.
- **Na de diagnose** Ouders zijn vaak verrast en ontmoedigd als de diagnose is gesteld. Voortdurende begeleiding en advisering zijn nodig. Er moet daarbij voldoende aandacht zijn voor de onvoorspelbaarheid en de variabiliteit van de aandoening. Hoewel een groot deel van deze zorg wordt verleend door specialisten, zal ook de huisarts geconfronteerd worden met vragen over het ziektebeeld; niet alleen door de patiënt en zijn/haar ouders, maar in verband met de erfelijkheid mogelijk ook door andere familieleden.
- **Kinderwens/prenatale diagnostiek** Bij een kinderwens wordt de patiënt verwezen naar een klinisch geneticus. Aangezien een kind van wie een van de ouders NF1 heeft 50% kans heeft op de aandoening en er in beginsel niet veel kenmerken van de ziekte aanwezig hoeven te zijn, kan laagdrempelig naar de kinderarts en/of klinisch geneticus worden verwezen voor evaluatie.

### Psychosociale aspecten

De huisarts vraagt actief naar psychosociale problemen, zoals problemen met school of werk, vrienden, relaties, sport/hobby's en overlegt bij problemen met het EC/BC voor een eventuele verwijzing naar bijvoorbeeld maatschappelijk werk, psycholoog, psychiater of revalidatiearts.

- **Leer- en gedragsproblemen** Deze kunnen een reden zijn om een kind met NF1 (neuro-) psychologisch te laten testen.
- **Gezinsbegeleiding** Binnen het gezin kan behoefte bestaan aan begeleiding bij het leren omgaan met de emotionele, leer- en gedragsproblemen en het vinden van de juiste

school. Bovendien is aandacht voor de gezinsleden als mantelzorger van groot belang. De belasting is onder meer afhankelijk van de (cognitieve) capaciteiten van het kind. Voor ouders geldt soms een dubbele belasting: het opvoeden van het kind met NF1, terwijl één van hen zelf ook de aandoening heeft. Ook de invloed op (gezonde) broertjes en zusjes moet niet worden onderschat. Lotgenotencontact kan voor hen belangrijk zijn.

- **Sociale contacten** De combinatie van gedragsproblemen, spraak-/taalproblemen, een onhandige motoriek en gebrekkige sociale vaardigheden leidt er nogal eens toe, dat kinderen met NF1 minder aansluiting hebben bij leeftijdgenootjes. Ook bij volwassenen kan er sprake zijn van sociale problematiek: omgang met partner, kinderen en familie kan verstoord zijn en sociale isolatie is niet ongewoon.
- **Uiterlijk** NF1-patiënten ervaren veel problemen met hun uiterlijk. Cutane neurofibromen vormen, ondanks hun goedaardigheid, meestal een ernstig cosmetisch probleem. De combinatie van jeuk en toename in aantal kan een deprimerend verschijnsel zijn. Veel patiënten hebben acceptatieproblemen. Soms worden gedrag en activiteiten aangepast uit schaamte voor het eigen lichaam. Dit kan tot een sociaal isolement leiden. Er is geen correlatie tussen de ernst van de aandoening en de individuele perceptie. De perceptie van de patiënt is vaak ernstiger dan de inschatting door de arts, waardoor de impact op de patiënt nogal eens onderschat wordt.
- **Psychische problematiek** Er spelen vaak diverse psychische problemen: angst, somberheid, teruggetrokken gedrag, geheugenproblemen, aandachtsproblemen, laag zelfbeeld, sociale problemen, controle verlies, etcetera.
- **Adolescentie** Juist de adolescentie is een moeilijke periode om er anders uit te zien en dit kan extra psychosociale begeleiding vereisen. Bij de overgang naar volwassenheid zal extra aandacht en ondersteuning moeten worden gegeven aan de mogelijkheid van zelfstandig wonen en arbeidsparticipatie. De overgang naar volwassenheid treedt bij NF1-patiënten overigens vaak op latere leeftijd op.
- **Erfelijkheid** Veel ouders stellen ondersteuning bij het bespreken van de erfelijkheid van NF1 met hun kind op prijs. Ook leven er vaak vragen ten aanzien van erfelijkheid bij niet aangedane broers en zussen. Hiervoor wordt een verwijzing naar een klinisch genetisch centrum geadviseerd.
- **Onzekerheid** De regelmatige controles brengen vaak angst en spanning met zich mee. Steeds is er de dreiging dat er een nieuwe afwijking wordt gevonden. Voor patiënten is nieuwe diagnostiek niet altijd een zegen. Vooral als er geen therapeutische consequenties zijn, kan het als bedreigend worden ervaren als er nieuwe afwijkingen zijn gevonden.

### **Lichamelijke aspecten**

- **Maligniteiten** Pijn, groei, consistentieverandering en uitvalsverschijnselen zijn alarmerende symptomen bij plexiforme neurofibromen en kunnen duiden op maligne ontaarding. Snelle verwijzing naar de specialist is geïndiceerd. Vanaf het 40<sup>e</sup> levensjaar is jaarlijks screening op borstcarcinoom geïndiceerd (mammografie en specialistisch borstonderzoek) en vanaf het 50<sup>e</sup> jaar eens per twee jaar (mammografie via het landelijke screeningsprogramma). Op advies van het EC/BC kan de startleeftijd voor screening worden verlaagd naar het 35<sup>e</sup> levensjaar.
- **Hypertensie** Jaarlijkse tensiecontrole wordt aanbevolen. Bij hypertensie, zich al dan niet uitend in hoofdpijn, moet nader onderzoek plaatsvinden naar een nierarteriestenose en feochromocytoom en wordt de patiënt doorverwezen naar een expertise- of behandelcentrum.
- **Operaties** 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 bij een operatieve ingreep betrokken specialisten (vooral anesthesioloog) dienen geïnformeerd te zijn over deze mogelijke complicatie. Het is een overweging om preoperatief röntgenfoto's van de halswervels in twee 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 anesthesie verdient de voorkeur wanneer mogelijk.

- **Griepvaccinatie** NF1 is geen op zichzelf staande indicatie voor een griepvaccinatie. Wel kan vaccinatie geïndiceerd zijn bij beperking van de longfunctie door scoliose of bij verminderde weerstand door chemotherapie.
- **Medisch paspoort** NF1-patiënten wordt geadviseerd een medisch paspoort bij zich te dragen met daarin vermeld dat zij NF1 hebben en zo nodig een medicatieoverzicht.

### **Sociale aspecten**

- **Lotgenotencontact** Contact met medepatiënten kan worden gelegd via de patiëntenvereniging Neurofibromatose Vereniging Nederland (NFVN; zie *Consultatie en verwijzing*).
- **Verzekeringen** Het kenniscentrum Welder kan worden ingeschakeld voor advies over werk, uitkeringen en verzekeringen (zie *Consultatie en verwijzing*).
- **Voorzieningen en aanpassingen** Aanpassingen en voorzieningen kunnen nodig zijn, afhankelijk van de beperkingen. De huisarts kan de patiënt wijzen op mogelijke vergoedingen, zoals via de Wet Maatschappelijke Ondersteuning (WMO), het persoonsgebonden budget (PGB) en verwijzen naar instanties, o.a.: leder(in) het netwerk voor mensen met een beperking of chronische ziekte, MEE en Welder (zie *Consultatie en verwijzing*).

## CONSULTATIE EN VERWIJZING

- **Diagnostiek**
  - De patiënt zal over het algemeen worden verwezen naar een van de academische centra met een multidisciplinair Neurofibromatosesteam.
  - De moleculaire diagnostiek vindt plaats in het laboratorium voor DNA-diagnostiek van de afdeling Klinische Genetica van het Erasmus Medisch Centrum Rotterdam.
- **Behandeling en begeleiding** Op dit moment (2016) is het NF1-team van ENCORE (Erfelijke Neuro Cognitieve Ontwikkelingsstoornissen Rotterdam, Erasmus MC) erkend als expertisecentrum en wordt er toegewerkt naar een expertisenetwerk voor NF1-zorg waarin alle betrokken zorgverleners en zorginstellingen met elkaar samenwerken. Een tweede centrum waar kinderen en volwassenen multidisciplinair worden vervolgd is het Maastricht Universitair Medisch Centrum. Tevens hebben de meeste UMC's een polikliniek voor NF1, deze zijn echter meestal (nog) niet multidisciplinair.
- **Erfelijkheid** Voorlichting/advisering van familieleden vindt plaats in een van de klinische genetische centra in de academische ziekenhuizen.
- **Patiëntenvereniging** De NFDN (Neurofibromatose Vereniging Nederland) verspreidt kennis door gerichte informatie aan patiënten en hulpverleners en brengt patiënten met elkaar in contact. Daarnaast biedt zij financiële ondersteuning aan wetenschappelijk onderzoek en streeft zij naar kwaliteitsverbetering van de leefomstandigheden van NF-patiënten.
- **Ieder(in)** De NFDN is aangesloten bij Ieder(in), de koepelorganisatie voor mensen met een beperking of chronische ziekte.
- **Stichting Visio** Organisatie voor revalidatie en training van mensen met een visuele beperking.
- **Balans** Balans is een oudervereniging voor kinderen met leer- en gedragsproblemen.
- **NVA (Nederlandse Vereniging voor Autisme)** NVA is een vereniging voor mensen met een autisme spectrum stoornis en betrokkenen.
- **MEE** MEE geeft voorlichting, advies en praktische ondersteuning aan mensen met een verstandelijke en/of lichamelijke beperking en/of een chronische ziekte. De ondersteuning is voor ouders met kinderen, maar ook voor volwassenen.
- **Integrale Vroeghulp** Integrale Vroeghulp biedt hulp en begeleiding aan ouders van jonge kinderen (0-4 jaar) die een ontwikkelingsachterstand hebben of waarbij dat vermoed wordt.
- **Welder** Welder geeft als landelijk onafhankelijk kenniscentrum informatie over werk, uitkeringen en verzekeringen in relatie tot gezondheid en handicap.

### Relevante websites

- Neurofibromatose Vereniging Nederland (NFDN): [www.neurofibromatose.nl](http://www.neurofibromatose.nl)
- ENCORE (Erfelijke Neuro Cognitieve Ontwikkelingsstoornissen Rotterdam, Erasmus MC): [www.erasmusmc.nl/encore](http://www.erasmusmc.nl/encore)
- Landelijke vereniging voor ouders van kinderen met ontwikkelingsstoornissen bij leren en/of gedrag, waaronder ADHD, dyslexie en PDD-NOS: [www.balansdigitaal.nl](http://www.balansdigitaal.nl)
- Nederlandse Vereniging voor Autisme (NVA): [www.autisme.nl](http://www.autisme.nl)
- MEE: [www.mee.nl](http://www.mee.nl)
- Integrale Vroeghulp: [www.integralevroeghulp.nl/ouders](http://www.integralevroeghulp.nl/ouders)
- Stichting Visio: [www.visio.org](http://www.visio.org)
- Ieder(in): [www.iederin.nl](http://www.iederin.nl)
- Objectieve informatie over erfelijkheid en erfelijke ziekten: [www.erfelijkheid.nl](http://www.erfelijkheid.nl)  
[www.huisartsengenetica.nl](http://www.huisartsengenetica.nl)
- Welder: [www.weldergroep.nl](http://www.weldergroep.nl)
- Informatie over PGD: [www.pgdnederland.nl](http://www.pgdnederland.nl)
- Website over zeldzame aandoeningen met korte beschrijvingen, relevante documentatie en adressen van patiëntenorganisaties: [www.zichtopzeldzaam.nl](http://www.zichtopzeldzaam.nl)

### Website specifiek gericht op jongeren

- Algemene informatie over erfelijkheid en erfelijke ziektebeelden: [www.ikhebd.nl](http://www.ikhebd.nl)

# Literatuurlijst

---

1. Oostenbrink R, Sibbles B, Catsman-Berrevoets CE, Naus NC, Taal W, van Bever Y, Pasmans S. NVK-leidraad voor de medische begeleiding van kinderen en volwassenen met Neurofibromatosis type 1. Utrecht; Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde: 2015.
2. Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren. Diagnostiek en preventie van erfelijke tumoren. Utrecht; Integraal Kankercentrum Nederland: 2010.
3. NIH. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: neurofibromatosis. Bethesda, Md., USA, July 13-15, 1987. *Neurofibromatosis* 1988;1:172-8.
4. Williams VC, Lucas J, Korf B, et al. Neurofibromatosis type 1 Revisited. *Pediatrics* 2009;123:124-133.
5. Ferner RE, Huson SM, Thomas N. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2007;44:81-88.
6. Rubenstein AE, Korf BR. Neurofibromatose, handboek voor patiënten, familieleden en professionele begeleiders. Leuven-Apeldoorn, 1998.
7. Schrander-Stumpel CTRM, Curfs LMG, van Ree JW. Klinische genetica. Serie Praktische Huisartsgeneeskunde. Hoofdstuk 24, Neurofibromatose type I. Houten, 2005.
8. Zorgstandaard Neurofibromatose type 1. Den Haag; Neurofibromatose Vereniging Nederland: 2015.

# Bijlage

---

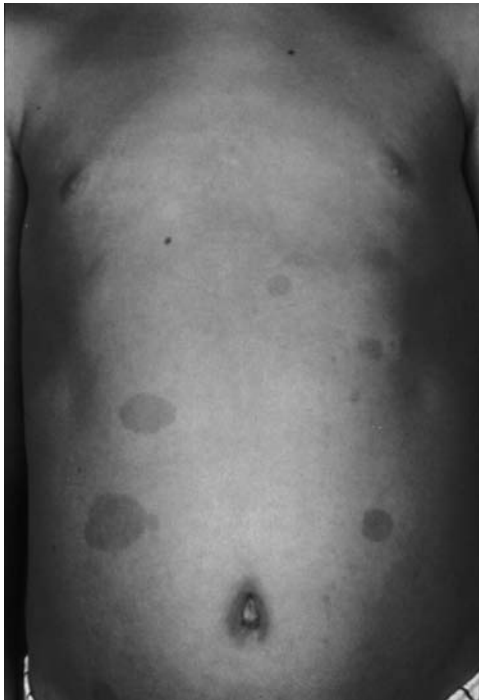


Foto 1: Café-au-lait vlekken

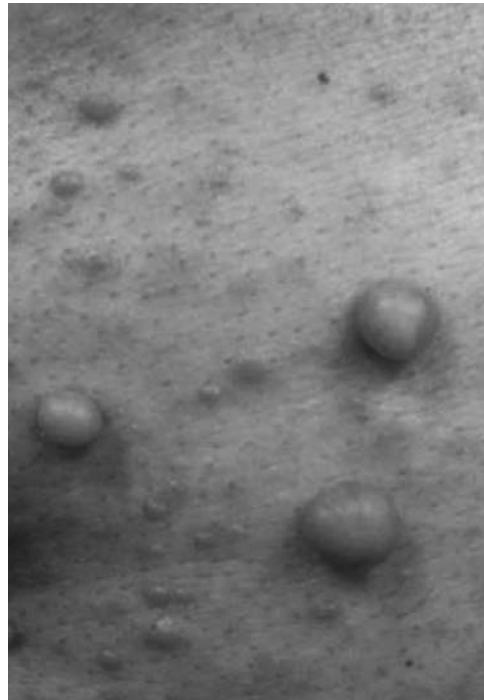


Foto 2: Cutane neurofibromen



Foto 3: Subcutane neurofibromen

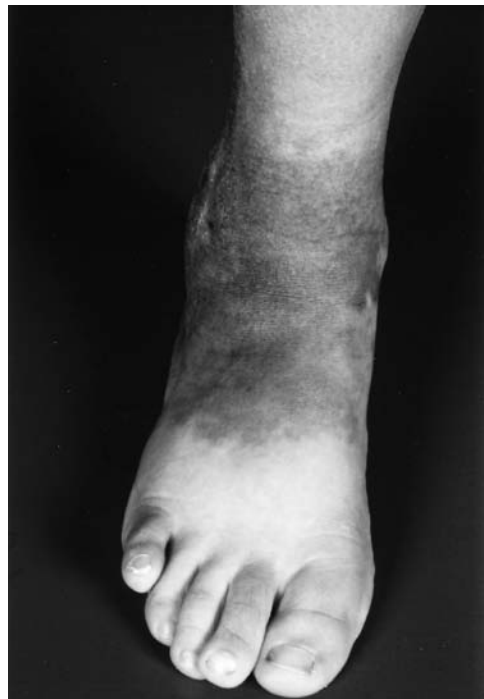
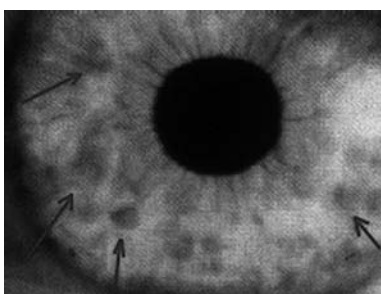


Foto 4: Plexiform neurofibroom



< Foto 5: Lisch noduli









# Verantwoording

---

Deze brochure is tot stand gekomen door een samenwerkingsverband tussen de Neurofibromatose Vereniging Nederland, de Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntorganisaties en het Nederlands Huisartsen Genootschap. Deze brochure maakt deel uit van een reeks informatiebrochures voor de huisarts over zeldzame aandoeningen. Deze zijn te downloaden via [www.nhg.org](http://www.nhg.org) en [www.vsop.nl](http://www.vsop.nl). Mocht u een papieren brochure willen bestellen, dan kunt u hierover contact opnemen met de betreffende patiëntenvereniging.

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

De NFVN zet zich in om de belangen van patiënten met NF te dienen. Het ideaal streven is gericht op het genezen van NF en in ieder geval op het verhogen van het welbevinden van de NF patiënt. De NFVN wil goede medische zorg stimuleren en daarmee de leer-, werk- en leefomstandigheden van NF-patiënten verbeteren. De NFVN zet zich in op het laten wegnemen of verlichten van lichamelijke, sociale en maatschappelijke belemmeringen, die de zelfontplooiing en het deelnemen aan de maatschappij van de NF-patiënten in de weg staan. Daarnaast wil de NFVN de patiënten en de betrokken familieleden met elkaar in contact brengen, zodat ervaringen uitgewisseld en gedeeld kunnen worden en dat zij daardoor elkaar onderling versterken.

### **NFVN, secretariaat**

Postbus 53386  
2505 AJ DEN HAAG  
Telefoon: zie contactpersonen op website  
E-mail: [info@neurofibromatose.nl](mailto:info@neurofibromatose.nl)  
[www.neurofibromatose.nl](http://www.neurofibromatose.nl)

### **Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP)**

Binnen de VSOP werken ongeveer 70 patiëntenorganisaties - voor aandoeningen met een zeldzaam, erfelijk of aangeboren karakter - samen aan betere zorg en preventie voor deze aandoeningen, door o.a. stimulering van genetisch en biomedisch onderzoek en bezinning op erfelijkheidsvraagstukken.

### **VSOP**

Koninginnelaan 23  
3762 DA SOEST  
Telefoon: 035 603 40 40  
E-mail: [vsop@vsop.nl](mailto:vsop@vsop.nl)  
[www.vsop.nl](http://www.vsop.nl)

### **Het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)**

Het Nederlands Huisartsen Genootschap is de wetenschappelijke vereniging van huisartsen. Het NHG heeft als doel het bevorderen van een wetenschappelijk verantwoorde beroepsuitoefening door de huisarts. Door vertaling van wetenschap naar huisartsenpraktijk draagt het NHG bij aan professionalisering van de beroepsgroep. Kernactiviteiten van het NHG zijn het ontwikkelen van NHG-Standaarden en andere richtlijnen, scholing en het ontwikkelen van producten om de huisarts te ondersteunen in zijn praktijk, zoals patiëntenvoorlichting.

## **Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)**

Postbus 3231  
3502 GE UTRECHT  
Telefoon: 030 282 35 00  
E-mail: [info@nhg.org](mailto:info@nhg.org)  
[www.nhg.org](http://www.nhg.org)

### **Redactie (herziening)**

Dhr. A. Akkermans, voorzitter NFVN  
Mw. dr. I. Raats, beleidsmedewerker VSOP  
Mw. dr. I. Vajda, beleidsmedewerker VSOP  
Mw. drs. I.B.M. Roelofs, projectmedewerker  
Mw. dr. H. Woutersen-Koch, arts/wetenschappelijk medewerker Afdelingen Richtlijnontwikkeling & Wetenschap en Implementatie NHG

Deze uitgave is tot stand gekomen met bijdragen en adviezen van de medisch adviseurs:

Mw. drs. S. van Abeelen, Gz-psycholoog, Kempenhaeghe  
Mw. dr. R. Oostenbrink, kinderarts, Erasmus MC, ENCORE-NF team coördinator  
Dhr. drs. A. Rietman, Gz-psycholoog, Erasmus MC, ENCORE-NF team  
Mw. prof. dr. C. Stumpel, klinisch geneticus, Maastricht UMC+  
Dhr. dr. W. Taal, neuroloog, Erasmus MC, ENCORE-NF team

Soest, 2016

