

29. Neurofibromatosis Type 1 (NF1)

Expert opinion

Diagnostische criteria

- Vaststelling van een mutatie in het *NF1*-gen
- Klinische diagnose bij ≥ 2 van volgende criteria
 - ≥ 6 cafe-au-lait maculae (CALM) van 0,5 cm voor puberteit en 1,5 cm na puberteit
 - >2 (sub)cutane neurofibromen of ≥ 1 plexiform neurofibromen
 - Sproeten (freckling) in de oksels of liezen
 - Opticus glioom
 - ≥ 2 Lisch noduli
 - Specifieke botlaesies (zoals pseudo-arthrose, dysplasie os sphenoidale)
 - Een eerstegraads familielid met NF1

Kenmerken

Overervingspatroon:

- Autosomaal dominant

Incidentie:

- Ongeveer 1: 2500 geboortes

Penetrantie:

- Vrijwel 100% rond het 6e jaar

Kliniek:

- CALM ontstaan meestal in de eerste 2 levensjaren, zijn soms al bij de geboorte aanwezig en in 80% in het eerste levensjaar. Dermale neurofibromen ontstaan meestal na het 7e jaar (meestal in late adolescentie), plexiforme neurofibromen zijn vaak al bij geboorte aanwezig en kunnen maligne ontaarden, ook andere zenuwstelseltumoren kunnen voorkomen
- Opticus gliomen kunnen ontstaan voor het 9e jaar Lisch noduli ontstaan vanaf 3 jaar en zijn veelal voor het 10e jaar aanwezig (bij 5 jaar 50%, bij 15 jaar 75% en bij 25 jaar 90%)
- Cognitieve, leer- en gedragsproblemen komen voor bij 30-60% van de kinderen met NF1

- Er is een verhoogde kans op (cardio)vasculaire problemen, hypertensie kan duiden op een nierarterie stenose (2%) of op een feochromocytoom (1%)
- Op volwassen leeftijd is er voor vrouwen met NF1 een verhoogd risico op mammacarcinoom, ongeveer 4x hoger dan bevolkingsrisico

Genetische basis:

- *NF1*-gen

Beleid

Indicatie voor verwijzing naar de klinisch geneticus voor counseling en DNA-diagnostiek

- Bij klinische verdenking NF1

DNA-diagnostiek:

- Mutatiedetectie 85-95%, ongeveer 50% de novo, cave mozaïcisme
- Indien mutatie bekend: presymptomatisch DNA-onderzoek van familieleden en prenataal DNA-onderzoek mogelijk
- Differentiaal diagnose
 - Mutaties in het *SPRED1*-gen veroorzaken een NF1-like fenotype met *CALM* en freckling, maar zonder neurofibromen en andere NF1-geassocieerde verschijnselen
 - Constitutionele Mismatch Repair Deficiëntie (CMMRD), geassocieerd met een sterk verhoogd risico op ontwikkeling tumoren op de kindereleeftijd en *CALM*

Periodiek onderzoek bij patiënten en mutatiedragers t/m 16 jaar:

- Jaarlijkse controle bij voorkeur door een team van kinderarts, neuroloog, dermatoloog en oogarts (tensie, lengte, schedel-omtrek, oogafwijkingen, huidonderzoek, neurologische ontwikkeling en skeletafwijkingen)

Periodiek onderzoek na het 16e jaar:

- Op geleide van symptomen controle door neuroloog/neurochirurg/internist
- Instructies ten aanzien van verschijnselen die duiden op maligne onttaarding

- Jaarlijks bloeddruk meting via de huisarts i.v.m. hypertensie bij nierarterie-stenose of een feochromocytoom
- Bij vrouwen vanaf 35 tot 50 jaar: regelmatige controle van de mammae door een mammacarcinoomspecialist (jaarlijkse controle van de mammae en 1x per jaar een mammografie). Na het 50e jaar via het bevolkingsonderzoek naar mamma-carcinoom

Websites

- www.neurofibromatose.nl
- www.ikhebdat.nl/content/nf-1-neurofibromatose-type-1

Literatuur

1. Williams VC, Lucas J, Babcock MA et al. Neurofibromatosis type 1 revisited. *Pediatrics* 2009;123:124-33
2. Ferner RE. Neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2: a twenty first century perspective. *Lancet neurol* 2007; 6: 340-51
3. Ferner RE, Huson SM, Thomas N et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with NF1. *J Med Genet* 2007;44:81-8
4. Evans DG. Are we ready for targeted early breast cancer detection strategies in women with NF1 aged 30-49 years? *Am J Med Genet* 2012; 158A: 3054-5
5. Seminog O, Goldacre MJ. Age-specific risk of breast cancer in women with neurofibromatosis type 1. *Br J Cancer* 2015; 112:1546-8