

Neurofibromatose type 1

Samenvatting syndroomreferaat

Gebaseerd op de samenvatting uit 2016 en aangevuld met nieuwe literatuur

AVG-opleiding en opleiding Klinische Genetica Erasmus MC

Inhoud	pagina
Inleiding	3
Diagnostische criteria	4
Minor disease features	
Genetische achtergrond van NF1	5
Overerving	
Fenotype – fenotype relatie	
Genotype – fenotype relatie	
Redenen voor DNA diagnostiek bij patiënten en familieleden	
Differentiaal diagnose	7
Klinische afwijkingen	8
Huidafwijkingen	
<i>Café-au-lait maculae, freckling</i>	
Neurofibromen	
<i>Cutane, subcutane, plexiforme neurofibromen; MPNST</i>	
Ophthalmologische afwijkingen	
<i>Lisch noduli, optic pathway glioma, overige ophthalmologische afwijkingen</i>	
Orthopedische afwijkingen	
<i>Dysplasie os sphenoidale, dysplasie lange pijpbeenderen, pseudoartrose, overige orthopedische afwijkingen</i>	
Neurologische afwijkingen	
Hart-/vaatafwijkingen	
Endocriene afwijkingen	
Maligniteiten	
Problemen met ontwikkeling, cognitie en gedrag bij NF1	15
IQ en neuropsychologisch profiel	
Schoolproblemen	
<i>Speciaal onderwijs, leerproblemen, extra ondersteuning</i>	
Motorische problemen	
Spraak- of taalproblemen	
Sociaal-emotionele en gedragsproblemen	
Slaapproblemen	
Kwaliteit van leven	
Problemen bij jongeren en volwassenen met NF1	
Onderzoek naar behandeling van klinische en cognitieve problemen bij NF1	19
Follow up	20
Schema 1:	
Taakverdeling tussen multidisciplinair/expertisecentrum en perifeer behandelcentrum/huisarts/AVG	21
Schema 2:	
Klinische vervolging door huisarts/AVG	22
Referenties	24

Inleiding

Neurofibromatose type 1 (hierna te benoemen als NF1) is een relatief veelvoorkomende neurocutane aandoening (incidentie 1:2500-1:3500). Beschrijvingen van mogelijke patiënten met deze aandoening, gaan terug tot het jaar 1536 voor Christus.(1) NF1 wordt veroorzaakt door een heterozygote pathogene variant in het neurofibromine (*NF1*) gen op chromosoom 17q11.2.(2) NF1 erft autosomaal dominant over.(1, 3) Bij ongeveer de helft van de patiënten komt de aandoening familiair voor, hoewel de ernst van de verschijnselen sterk kan verschillen tussen familieleden.(1, 4) De aandoening wordt gekenmerkt door verschillende neurocutane verschijnselen. Karakteristieke kenmerken van NF1 zijn multipele café-au-lait maculae, neurofibromen en Lisch noduli (iris hamartomen).(1, 5) Doordat neurofibromine een tumor suppressor is, gaat NF1 gepaard met een verhoogd risico op maligniteiten, waaronder Maligne Periphere Nerve Sheath Tumors (MPNST's).(1, 4, 6) Door dit verhoogde risico op maligniteiten, en de diverse andere klinische complicaties die zich bij NF1 kunnen voordoen, is de gemiddelde levensverwachting van patiënten 8-15 jaar bekort.(7) Een gedegen follow-up van patiënten is noodzakelijk om deze complicaties vroegtijdig te signaleren. Misschien wel de meest voorkomende complicatie van NF1 zijn de cognitieve problemen. Hoewel maar een minderheid van de patiënten een verstandelijke beperking heeft (4-8%,(8,9)), wat overeenkomt met ongeveer 160-480 patiënten in Nederland), leidt NF1 ook bij een normaal IQ zeer frequent tot een combinatie van cognitieve problemen, leer- en gedragsstoornissen en sociaal- emotionele problemen.(10,11) Dit maakt hen kwetsbaar en maakt het aannemelijk dat ook patiënten zonder verstandelijke beperking onder de aandacht van een AVG-arts zullen komen.

Diagnostische criteria

Voor het stellen van de klinische diagnose NF1 moeten twee of meer diagnostische criteria aanwezig zijn.(12) De kenmerken van NF1 ontwikkelen zich met de leeftijd, waardoor diagnosestelling op basis van klinische kenmerken met name bij jonge kinderen geduld kan vergen. De penetrantie van de diagnostische verschijnselen is bijna 100% rond de leeftijd van zes jaar, wat betekent dat doorgaans bij patiënten met NF1 rond de zes jaar voldoende klinische kenmerken aanwezig zijn om de diagnose te kunnen stellen.(1) In de paragraaf 'Klinische kenmerken' zullen deze en andere verschijnselen van NF1 worden toegelicht.

	Diagnostisch criterium	Prevalentie	Beginleeftijd
1.	Zes of meer café-au-lait maculae van 0,5 cm diameter vóór de puberteit en 1,5 cm na de puberteit.	99% bij volwassenen	Geboorte tot 12 jaar
2.	Freckling (sproeten) in de oksels of liezen.	85%	3 jaar tot adolescentie
3.	Twee of meer Lisch noduli (iris hamartomen).	90-95%	> 3 jaar (meestal rond adolescentie)
4.	Twee of meer (sub)cutane neurofibromen, of: één of meer plexiforme neurofibromen.	> 99% 30% (zichtbaar) tot 50% (op scans)	> 7jr (meestal late adolescentie); congenitaal aanwezig
5.	Opticusglioom (optic pathway glioma).	15% (waarvan 5% symptomatisch)	Geboorte tot 7-9 jaar
6.	Specifieke botlaesie - dysplasie van het os sphenoidale; - cortex verdunning van de lange pijpbeenderen met of zonder pseudoarthrose)	1-5% 2%	Aangeboren Geboorte tot 3 jaar
7.	1 ^e graads familielid met NF1 volgens bovenstaande criteria (geldt niet van kind naar ouder).	50%	

Tabel 1: diagnostische criteria voor NF1, met prevalentie en beginleeftijd. Bij ≥ 2 criteria kan de diagnose NF1 worden gesteld. Naar: (13, 14).

Minor disease features

Naast de diagnostische kenmerken van NF1, zijn er ook enkele uiterlijke kenmerken die niet specifiek zijn voor NF1, maar die relatief veel voorkomen bij NF1 patiënten. (5, 14,15) Men spreekt van zogenaamde 'minor disease features'. Het vóórkomen van een combinatie van 3 of meer van deze kenmerken maakt de diagnose NF1 waarschijnlijk.(14) Daarom worden ze in dit kopje specifiek benoemd.

- kleine gestalte (een derde van de patiënten heeft een lengte onder de -2SD);
- macrocefalie (45% heeft een schedelomtrek boven de +2SD door toegenomen hersenvolume);
- hypertelorisme (als onderdeel van het 'facies neurofibromatosis');
- thoraxafwijkingen (milde pectus excavatum/carinatum);
- motorische leer-, spraak- en gedragsafwijkingen.

Genetische achtergrond van NF1

NF1 wordt veroorzaakt door een heterozygote mutatie in het gen voor het eiwit neurofibromine, op chromosoom 17q11.2.(3) *NF1* is een groot gen dat meer dan 60 exonen bevat, wat mogelijk verklaart waarom de kans op het ontstaan van pathogene varianten in het NF1-gen hoog is vergeleken bij andere genen. Het spectrum van pathogene varianten in *NF1* is erg breed, met honderden individuele pathogene varianten verspreid over het gen. Er zijn geen evidente hot-spots, alhoewel sommige exonen meer aangedaan zijn dan andere. Ongeveer de helft van de pathogene varianten resulteert in premature stop codons, 20-30% in afwijkende splicing, en circa 10% zijn missense varianten of aminozuurdeleties. Ongeveer 5% van de patiënten heeft een microdeletie, waarbij het hele *NF1*-gen en meerdere flankerende genen ontbreken.(16,17)

Neurofibromine is een eiwit dat een belangrijke rol speelt in een groot deel van onze lichaamscellen, met name in cellen afkomstig van de neurale lijst (o.a. neuronen, Schwann cellen, melanocyten). Het bevat onder andere een GTP-ase activerend domein, waarmee het de intrinsieke activiteit van het eiwit RAS (rat sarcoma viral oncogene homolog) kan remmen. RAS is belangrijk voor proliferatie en differentiatie. Doordat neurofibromine RAS activiteit kan remmen, is het onder andere een tumorsuppressor. Dit verklaart waarom verlies van de functie van neurofibromine gepaard gaat met een verhoogd risico op maligniteiten.(2, 18)

Via RAS beïnvloedt neurofibromine verschillende pathways, waaronder de RAS/ERK (Extracellular regulated kinase) pathway. De klinische kenmerken van NF1 laten overlap zien met verschillende andere neurocutane syndromen die aan deze pathway zijn verbonden, zoals het Legius syndroom, Noonan syndroom, LEOPARD syndroom en Costello syndroom. Deze aandoeningen gaan ook gepaard met een verhoogde kans op cognitieve problemen en verstandelijke beperking.(18)

Overerving

NF1 erft op autosomaal dominante wijze over. Bij ca. 50% van de mensen met NF1 is de aandoening familiair, hoewel de ernst ook binnen één familie zeer uiteen kan lopen (zie 'Genotype-fenotype relatie'). Bij de overige 50% is de pathogene variant in het *NF1*-gen de novo. Ook wanneer DNA-onderzoek in bloed bij ouders geen NF1-mutatie aantoon, is de kans op NF1 bij eventuele broers en zussen niet volledig uitgesloten, op basis van de mogelijkheid van segmentale NF1 of kiemcel mozaïcisme bij één van de ouders. (3)

Diagnostiek

De meeste pathogene varianten in het *NF1*-gen (ongeveer 95%) kunnen worden aangetoond middels sequencing van het gen. Deleties kunnen worden aangetoond met MLPA. Een SNP-array kan met name worden overwogen wanneer het fenotype op een microdeletie wijst (zie ook genotype-fenotype relatie). Wanneer wordt gedacht aan mogelijk mozaïcisme, is het zinvol om de analyses ook in een tweede weefsel (zoals een huidbiopt) te herhalen. Voor het duiden van varianten van onbekende klinische betekenis (VUS) is functioneel onderzoek in het Erasmus MC beschikbaar. Dit gaat dan om RNA analyse om het effect van een variant op splicing te bepalen, maar ook in vitro analyse van de RAS-GAP activiteit en de NF1-SPRED1 interactie.

Fenotype – fenotype relatie

Er is geen relatie tussen de ernst van de verschillende symptomen van NF1.(17) Zo voorspelt een groot aantal café au lait maculae niet hoeveel neurofibromen er zullen ontstaan, een macrocephalie (of de aanwezigheid van UBO's op een MRI) niet of er leerproblemen zullen zijn, en heeft het hebben van een groot plexiform neurofibroom geen relatie met de ernst van de cognitieve beperking. De enige uitzondering hierop betreft patiënten met een microdeletie, zie 'genotype-fenotype' relatie). Ook voorspelt de klinische ernst van de aandoening niet hoeveel psychologische last een patiënt er van zal ondervinden (zie 'Kwaliteit van leven').

Genotype – fenotype relatie

Er is op enkele uitzonderingen na géén bewijs voor een genotype-fenotype relatie bij NF1, waardoor gedacht wordt dat varianten in andere genen (zogenaamde modifier genes) mede bepalen wat de presentatie van NF1 zal zijn.(4) Tussen families met dezelfde pathogene variant, maar ook binnen families kunnen grote verschillen zijn in de presentatie van NF1. Het is geen uitzondering als binnen één gezin het ene kind bijvoorbeeld een paar maculae en neurofibromen heeft en naar de HAVO gaat, en het andere kind een verstandelijke beperking heeft met ernstige klinische complicaties, zoals een uitgebreid plexiform neurofibroom met deformatie.

Er zijn maar een aantal uitzonderingen:

- Een ernstiger klinisch en cognitief fenotype bij patiënten met een microdeletie.(19) Deze patiënten hebben over het algemeen vaker een verstandelijke beperking of leerproblemen, en een hoger risico op plexiform neurofibromen, MPNST, en minder vaak een kleine lengte. Ook komen bij deze patiënten dysmorphieën voor, zoals een brede nek, downslant en grof gelaat. Omdat, zoals gezegd, een microdeletie bij ongeveer 5% van de NF1 patiënten voorkomt, is dit een extra argument voor genetisch onderzoek als de klinische diagnose zeker is. Een microdeletie wordt gezien als reden voor intensievere follow-up (zie 'Follow-up').
- Een milder klinisch en mogelijk ook milder cognitief fenotype bij patiënten met een in-frame 3bp deletie (c.2970-2972 del AAT).(20)
- Een milder klinisch fenotype en overlap met Noonan syndroom bij patiënten met missense mutaties op p.Arg1809.(21)

Redenen voor DNA diagnostiek bij patiënten en familieleden

- **Bevestiging of ontkrachting van de diagnose**
Met name als de diagnose op klinische gronden (nog) niet zeker is. Differentiaal diagnostisch kan bij multipale café au lait maculae ook gedacht worden aan bijvoorbeeld het Legius syndroom, waarbij de prognose een stuk milder is dan bij NF1, onder andere door het ontbreken van risico op MPNST; zie tabel 2.(22)
- **Vaststellen van het type mutatie**
Zie voor meer informatie 'Genotype-fenotype relatie'.
- **Ten behoeve van familieonderzoek**
Het feit dat NF1 zich ook zeer mild kan presenteren, en desondanks gepaard gaat met een verhoogd risico op maligniteiten, maakt het belangrijk om altijd genetische counseling aan te bieden aan de familieleden (m.n. ouders en broers en/of zussen) van een NF1 patiënt.
- **Voor diagnostiek voor en tijdens de zwangerschap**

De beperkte genotype-fenotype relatie maakt de afweging voor prenatale diagnostiek of Pre-implantatie Genetische Diagnostiek (PGD) erg lastig, hoewel beide beschikbaar zijn voor deze aandoening wanneer een pathogene variant in *NF1* is aangetoond.

Differentiaal diagnose

De differentiaal diagnose omvat andere vormen van neurofibromatose en aandoeningen die ook gepaard gaan met café-au-lait maculae of pigmentveranderingen die op de café-au-lait maculae bij NF1 lijken.⁽¹⁾ Ook moet men bedacht zijn op mosaïcisme; het onderscheid is belangrijk, omdat complicaties bij segmentale NF1 minder frequent voorkomen.⁽¹⁾ Zoals beschreven onder 'Genetische achtergrond van NF1', is er een overlap met verschillende andere neurocutane syndromen verbonden aan de RAS/ERK pathway, zoals Noonan syndroom, LEOPARD syndroom en Costello syndroom.⁽¹⁸⁾ Hoewel NF1 en Neurofibromatose type 2 (NF2) vaak in één adem worden genoemd, betreft het klinisch en genetisch gescheiden aandoeningen. Bij NF2 kunnen echter enkele café-au-lait maculae voorkomen maar doorgaans niet meer dan vijf. Kinderen met zes café-au-lait maculae zonder andere symptomen en met een negatieve familie anamnese voor NF1, moeten vervolgd worden, omdat 95% van hen NF-1 zal ontwikkelen.⁽¹⁾ Hoewel maar zo'n 65% van de kinderen met minder dan 6 maculae uiteindelijk NF1 blijkt te hebben, komen ook kinderen met drie tot vijf geïsoleerde café-au-lait maculae in aanmerking voor follow-up. Naast NF1 zij zouden een mozaïcisme, neurofibromatose type 2 of bijvoorbeeld Legius syndroom (2%) kunnen hebben.^(1, 22,23)

Andere vormen van neurofibromatose	• Segmentaal/mozaïek NF1 • Watson syndroom • Autosomaal dominante multipele café-au-lait maculae (enige allelische overeenkomst NF1) • Neurofibromatose type 2 • Schwannomatose
Andere aandoeningen met café-au-lait maculae	• McCune-Albright syndroom • DNA repair syndromen • Homozygotie voor één van de MMR genen (Lynch syndroom bij beide ouders) • Legius syndroom* • Kabuki syndroom • Tubereuze sclerose • Ataxia-telangiëctasia
Aandoeningen met afwijkende pigmentatie	• LEOPARD syndroom* • Neurocutane melanose • Peutz-Jegher syndroom • Piebaldisme • Chromosomale mozaïeken
Gelokaliseerde overgroeisyndromen	• Klippel-Trenaunay-Weber syndroom • Proteus syndroom

Aandoeningen met tumoren die lijken op neurofibromen	• Lipomatose • Banayan-Riley-Ruvalcuba syndroom* • Fibromatose • Multipele endocriene neoplasie type 2B • Cowden syndroom (PHTS)*
Andere afwijkingen in het RAS pathway*	• Noonan syndroom • Costello syndroom

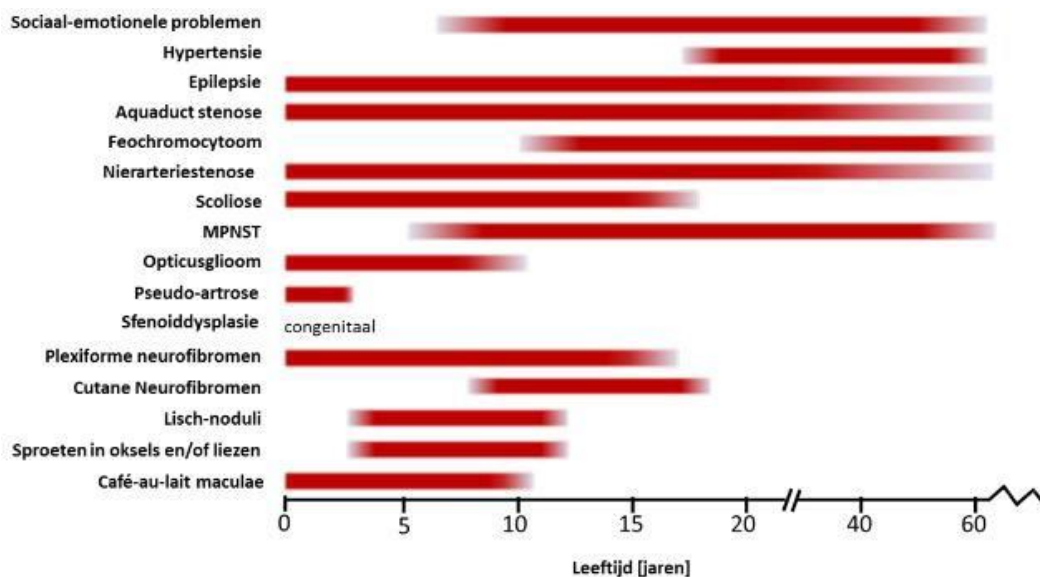
Tabel 2, differentiaal diagnose van NF1. Naar: (1, 13, 24).

Aandoeningen met een * zijn verbonden aan de RAS pathway.(18)

Klinische afwijkingen

Hieronder volgt een overzicht van de belangrijkste klinische kenmerken van NF1, te beginnen met de kenmerken die binnen de diagnostische criteria vallen. Omdat de uitingen van NF1 zo divers zijn, kan dit overzicht niet volledig zijn. Voor meer informatie verwijzen we daarom naar de bestaande richtlijnen (13, 24) en overzichtsartikelen. (1, 15, 25). Ondersteunende informatie voor patiënten kan worden gevonden op de website van de NF vereniging Nederland, waaronder de brochure 'Neurofibromatose type 1, een beschrijving van NF1 voor patiënten en familie'.(26)

De klinische kenmerken van NF1 ontwikkelen zich met de leeftijd (zie tabel 1 en figuur 1), waarmee bij follow-up rekening gehouden dient te worden (zie 'Follow up').



Figuur 1: ontwikkeling van kenmerken van NF1 met de leeftijd.(13)

Huidafwijkingen

Café-au-lait maculae

Café-au-lait maculae zijn glad begrensde, egaal gepigmenteerde vlekken, de kleur van koffie met melk (of donkerder op een donkere huid). Maculae tellen mee als diagnostisch criterium voor de diagnose NF1 wanneer ze groter zijn dan 0,5 cm vóór, en 1,5cm ná de puberteit. Ze zijn duidelijker te vinden met een Woodse lamp. Ruim 80% van de kinderen met NF1 heeft al voor het eerste levensjaar café-au-lait maculae(24) en bij bijna iedereen met NF1 ontstaan ze uiteindelijk vóór het tweede levensjaar.(1) Hiermee

is dit vaak het eerste kenmerk van het syndroom.(24) Café-au-lait maculae zijn onschuldig, maar kunnen cosmetisch storend zijn. Ze worden donkerder bij zonexpositie en vervagen met het ouder worden.(25) Het wordt niet aanbevolen om ze te verwijderen. (13) (bijvoorbeeld met laser) N.B. café- au-lait maculae komen in de normale bevolking veel voor: 10-25% van de mensen heeft één of twee maculae.(1, 24)

Freckling (sproeten)

Het volgende symptoom is meestal het ontstaan van sproetjes in oksels en liezen. Zestig tot 80% van de patiënten ontwikkelt deze voor het zesde levensjaar.(13, 15, 24) Ze kunnen ook optreden in andere huidplooien.

Neurofibromen

Neurofibromen zijn goedaardige tumoren die ontstaan vanuit de perifere zenuwschede. Naast Schwann cellen bevatten ze onder andere fibroblasten, mast cellen en pericyten.(5, 25). Er worden een aantal verschillende typen onderscheiden naar lokalisatie en verschijningsvorm: **cutaan**, **subcutaan**, **nodulair plexiform** en **diffuus plexiform**.



Axillary freckling. Uit (15).

Cutane neurofibromen

Deze neurofibromen ontwikkelen zich doorgaans vanaf de late adolescentie of vroege volwassenheid (begin twintig), maar soms al eerder.(1) Het aantal neurofibromen varieert sterk tussen patiënten, ook binnen één familie.(4) Ze gaan uit van eindtakjes van de huidzenuwen. Vaak hebben ze (in het begin) een paarse kleur, ze kunnen ook bruin of huidkleurig zijn.(13) Ze voelen week-elastisch aan. Hoewel ze goedaardig zijn, kunnen ze klachten geven als steken en jeuken (dit laatste door het aandeel mestcellen in de fibromen, waarbij antihistaminica niet goed helpen, maar vermijden van hitte en gebruik van indifferente zalven mogelijk wel).(1, 25) Ook kunnen ze blijven haken achter kleding en dergelijke, en vormen ze een cosmetische last die kan leiden tot een verminderde kwaliteit van leven.(27) Bij veel klachten kan men overwegen ze chirurgisch of met lasertherapie te laten verwijderen. Hierbij bestaat echter een risico op hypertrofische littekenvorming en recidieven.(1, 13)



Cutane neurofibromen. Uit (5).

Subcutane neurofibromen

Deze groeien langs de perifere zenuwen (onder andere in de hals) en ontstaan rond dezelfde leeftijd als cutane neurofibromen. Deze neurofibromen zijn vaak onopvallend, bij palpatie van de huid voelen ze vast-elastisch en goed begrensd aan.(24) Palpatie kan pijnlijk zijn of een tintelend gevoel geven in het distributiegebied van de aangedane zenuw.(1) De kans op maligne degeneratie is zeer klein.(1, 24) Excisie moet door experts gebeuren, omdat nogal eens uitval optreedt.(1)



Subcutane neurofibromen
(Brochure NF1
Erasmus MC)

Plexiforme neurofibromen

Plexiforme neurofibromen kunnen nodulair of diffuus zijn en groeien langs de grote zenuwen, zenuwwortels en plexi, met name in het bovenbeen, bekken, de buik en de hoofd-nek regio.(1, 28) Ze kunnen ingroeien in omliggende weefsels. Door groei kan lokale druk, pijn en misvorming van het lichaamsdeel ontstaan. Bedreigende lokalisaties zijn de hoofd/hals regio, (para)vertebraal, perineale en gastro- intestinale gebied.(13) Plexiforme neurofibromen komen voor in tot 50% van de patiënten met NF1, met dikwijls meerdere plexiform neurofibromen bij één persoon.(1, 28) De groeisnelheid is onvoorspelbaar, met een piek in de eerste tien levensjaren en adolescentie.(1, 25)



Plexiform neurofibroom oksel.
Uit (15).

Nodulaire plexiforme neurofibromen groeien als complexe massa's, langs zenuwwortels en grote zenuwen, zoals langs de wervelkolom. Door ingroei kunnen ze de wervels aantasten, en zelfs compressie van het ruggenmerg geven. Excisie is complex in verband met het risico op zenuwschade.(24,25)

MPNST

Diffuus plexiforme neurofibromen zijn regelmatig slecht afgrensbaar door ingroei in omliggende weefsels. Oppervlakkige diffuus plexiforme neurofibromen zijn soms te herkennen aan veranderingen in de overliggende huid: hypertrofie, hyperpigmentatie of hypertrichosis.(13, 24) Ze kunnen middels MRI of CT-scan aangetoond worden.(13) Diffuus plexiforme neurofibromen zijn congenitaal aanwezig.(15) Zowel nodulaire als diffuus plexiform neurofibromen kunnen maligne ontaarden in een zogenaamde MPNST (**Malignant Peripheral Nerve Sheat Tumor**).



Plexiform neurofibroom. Uit
(25).

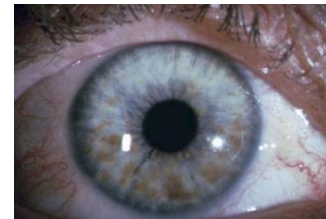
Het lifetime risico op een MPNST is 8-13%; per plexiform neurofibroom is dit risico ca. 2-5%.(1, 6, 25) Overigens zijn er aanwijzingen dat MPNST's ook kunnen ontstaan zonder een voorafgaand plexiform neurofibroom,(29) hoewel de vraag is of het hierbij niet toch om maligne ontaarding gaat van pre-existente plexiform neurofibromen die van de buitenzijde niet zichtbaar waren. MPNST's ontwikkelen zich met name op de leeftijd van 20-35 jaar, zijn moeilijk te detecteren en metastaseren uitgebreid.(1) De vijfjaarsoverleving is slecht.(25)

Alarmsymptomen die kunnen duiden op maligne ontaarding zijn: snelle groei, pijn (meer dan één maand of zodanig dat de slaap verstoord wordt), veranderde consistentie en uitvalsverschijnselen (ook van sfincterfuncties). FDG-PET en PET-CT scan is sensitief en specifiek in het opsporen van haarden van maligne ontaarding binnen diffuse massa's.(25, 28) Risicofactoren voor een MPNST zijn onder andere radiotherapiebehandeling (in verband met second hits) en een microdeletie van het NF1 gen.(25) Behandeling (indien mogelijk) bestaat meestal uit chirurgische excisie en postoperatieve radiotherapie, maar dit verbetert de overleving niet.(25) Door ingroei in omliggende structuren is totale verwijdering namelijk zeer moeilijk. Diagnostiek en behandeling van MPNST's dient plaats te vinden in een NF1 expertisecentrum.(13)

Ophtalmologische afwijkingen

Lisch noduli

Lisch noduli zijn goedaardige melanocytair iris hamartomen, soms met het blote oog te zien als vlekjes in de iris. Ze zijn pathognomisch voor NF1 en geven geen klachten.(25) Ze worden vaak voor het eerst gezien rond de leeftijd van 5-10 jaar. De prevalentie neemt toe van 90% aan het einde van de puberteit tot >99% in volwassenen.(5, 25) Met spleetlamp onderzoek kan het onderscheid met iris naevi worden gemaakt.(25)



Lisch noduli. Uit (5).

Optic pathway glioma

15-25% van de kinderen met NF1 blijken gliomen van de visuele banen te hebben.(1, 6, 25) Verschijnselen treden slechts bij een derde tot de helft van de patiënten op.(13, 25) Symptomen blijken zich uitsluitend voor het 6^e-9^e levensjaar te ontwikkelen,(1, 15, 25), met een gemiddelde leeftijd van 4,5 jaar.(6) Alarmsymptomen zijn onder andere visusklachten (zie voor een uitgebreide samenvatting van symptomen de NVK leidraad(24)). Bij een pubertas praecox dient een opticus glioom te worden uitgesloten. Tot het 9^e levensjaar is grondig visusonderzoek geïndiceerd. Met name jonge kinderen klagen pas over visusverlies als de uitval zeer groot is.(1) Zonder verschijnselen is een MRI niet zinvol en derhalve niet geïndiceerd.(1, 24, 25) Zonder klachten of groei is behandeling niet nodig.(1, 13, 24) Indien er wel groei is, moet behandeling zeer zorgvuldig overwogen worden, omdat spontane stilstand en regressie beschreven is. Eerste keus behandeling is chemotherapie;(1, 13, 15, 25) radiotherapie geeft risico op secundaire maligniteiten en kan bij kinderen o.a. tot een herseninfarct leiden.(24) Harde indicaties voor behandeling zijn: visusvermindering, beperking gezichtsvelden, protrusie oogbol.(24)

Overige ophtalmologische afwijkingen

Andere ophtalmologische afwijkingen bij NF1 zijn: cornea afwijkingen, glaucoom, afwijkingen van de chorioidea, strabismus, myopie, specifieke botlaesies van de orbitae, hypertelorisme en ptosis (zowel congenitaal als door een plexiform neurofibroom in de orbita).(13, 24)

Orthopedische afwijkingen

Dysplasie os spenoïdale

Één tot vijf procent van de NF1 patiënten heeft dysplasie van het os sphenoidale, meestal unilateraal. Dit kan tot exophthalmos leiden en dus uitdroging van het oog.(13, 15) Vaak is deze exophthalmos pulserend, door hernatie van de temporaalkwab in de orbita. De helft hiervan zal een ipsilateraal temporaal-orbitaal plexiform neurofibroom ontwikkelen.(1)

Dysplasie van de lange pijpbeenderen

Cortexverdunding van de lange pijpbeenderen, met name van de tibia en/of fibula is specifiek voor NF1 en komt voor bij 2-3%.(1, 5, 15, 24) Dit kan in de eerste levensmaanden leiden tot anterolaterale bowing.(1, 24, 30) Indien dit wordt gezien bij een zuigeling, dan is de kans op NF1 50%.(24)

Pseudoartrose

Pseudoartrose is het gevolg van een (spontane) fractuur in dysplastisch bot (meestal het distale een derde deel van tibia en fibula (5)), welke niet goed geneest.(30) Typisch gebeurt dit voor het derde levensjaar.(30) Behandeling is teleurstellend, fractuurpreventie (bijvoorbeeld door middel van een brace) is dus aangewezen. Door ernstig functieverlies is soms amputatie van het ledemaat nodig.(1, 13, 24) Spontane fracturen kunnen ook veroorzaakt worden door **niet-ossificerende fibromen** van de lange pijpbeenderen.(1, 15) Deze komen met name voor in het femur, de tibia en de humerus in de latere kinderjaren of vroege tienerjaren.(5)

Overige orthopedische afwijkingen

Dysplasie in de cervicale wervelkolom kan leiden tot atlanto-axiale instabiliteit en dislocatie. Bij alle NF1 patiënten zijn daarom pre-operatief röntgenfoto's nodig van de halswervels in twee richtingen (en vervolgens bij afwijkingen nogmaals in flexie/extensie).(13, 24)

Scoliose komt bij 10-30% van de mensen met NF1 voor, met name in de lagere cervicale en hogere thoracale wervelkolom.(1) Tien procent hiervan is dystrofisch, en daarbij zeer progressief met een slechte prognose.(5, 15, 25, 30) Verminderde longfunctie kan het gevolg zijn.(15) Vroegtijdig vastzetten van de wervelkolom is nodig.(1) **Buitenproportionele groei** kan in elk deel van het lichaam voorkomen en is soms geassocieerd met een plexiform neurofibroom.(24) **Osteoporose** komt vaker voor bij NF1-patiënten dan in de normale populatie. Standaard suppletie van vitamine D en calcium verbetert de

botdichtheid niet, wel moet optimalisatie van de spiegels nagestreefd worden. Voor het gebruik van bisfosfonaten is onvoldoende evidence.(24) Bij volwassenen dient men de richtlijnen 'Osteoporose en Fractuurpreventie' en/of 'Osteoporose' van de NHG te volgen.(13)

Neurologische afwijkingen

Bij 70% van de kinderen met NF1 worden op T2 gewogen MRI van de hersenen hyperintense laesies ('unidentified bright objects' – **UBO's**) gezien. Deze zijn onschuldig en behoeven geen follow-up, maar het bij toeval vinden ervan kan nogal eens tot onrust leiden. Een verband met cognitieve vaardigheden is niet bewezen.(31) Het aantal neemt doorgaans weer af met de leeftijd. Alhoewel de aanwezigheid van deze laesies de diagnose kan ondersteunen, is MRI bij jonge kinderen om deze reden niet geoorloofd.(1, 24) **Epilepsie** komt voor bij 6-7% van de NF1 patiënten, maar is meestal mild.(1, 15) Veelal wordt dit veroorzaakt door onderliggende corticale dysgenese.(1) **Hoofdpijn** komt veel voor (20% van de patiënten, vaak gaat het om migraine).(5) De oorzaak is vaak onbekend maar veelal niet ernstig. Overvraging dient te worden uitgesloten.(24, 32) In zeldzame gevallen is er een onderliggende oorzaak, zoals hypertensie, verhoogde intracraniele druk of een feochromocytoom.(13) Hersentumoren anders dan het al beschreven opticus glioom, komen vaker voor (zie 'Maligniteiten') maar zijn dikwijls klinisch benigne. Bij 1% van de NF1 patiënten komt **hydrocephalus ten gevolge van aquaductstenose** voor.(5, 24) Deze ontstaat meestal in de latere kinderjaren en presenteert zich met problemen in de grove motorische coördinatie, vallen, ataxie en fluctuerende hoofdpijn.(5) **Cerebrovasculaire accidenten (CVA's)** worden vaker gezien dan in de normale populatie (zie 'Hart-



Anterolaterale bowing tibia en fibula met pseudoartrose, uit (29).



Dystrofe scoliose. Uit (29).

/vaatafwijkingen'). **Perifere neuropathie** komt bij ongeveer 4% van de patiënt voor en kan een ernstige complicatie zijn van plexiforme neurofibromen.(24) **Doofheid** komt bij 10% van de NF1 patiënten voor, is meestal unilateraal en wordt doorgaans in de eerste levensjaren opgemerkt. Oorzaken variëren.(5) **Motorische problemen** komen bij kinderen met NF1 veelvuldig voor, (zie 'Motorische problemen').

Hart-/vaatafwijkingen

NF1 patiënten moeten jaarlijks gecontroleerd worden op **hypertensie**. Meestal is er sprake van essentiële hypertensie, maar het kan ook congenitaal zijn, veroorzaakt worden door arteria renalis stenose (2-3% van de NF1 patiënten, tot 11% van de NF1 patienten met een microdeletie), een feochromocytoom of coarctatie van de aorta.(1, 15) Een arteria renalis stenose kan het gevolg zijn van fibromusculaire dysplasie, aneurysma formatie of compressie door een tumor.(1) Cardiale echografie toont dat tot wel 27% van de NF1 patiënten een **cardiovasculaire afwijking** heeft, hiervan bedraagt de helft een arteria pulmonalis stenose.(25) Een arteria pulmonalis stenose wordt vaker gezien bij NF1 patiënten met het NF1-Watson fenotype (met naast deze stenose ook café-au-lait maculae en een verstandelijke beperking).(24) **Dysplasie van bloedvaten, meest voorkomend in arteriën van de nieren en hersenen**, is vaak multifocaal en bilateraal.(5, 25) NF1 patiënten hebben meer kans op **CVA's**, zoals arteria carotis stenose/occlusie, bloedingen en aneurysmata.(1) Ook hypertensie kan in het ontstaan van CVA's een rol spelen.(23) Bij kinderen met NF1 wordt een verhoogde incidentie van het Moya-moya syndroom gezien: cerebrale obstructieve vasculopathie van de a. carotis interna met neovascularisatie).(24)

Roken

NF1 kan gepaard gaan met thoracale afwijkingen, zoals intrathoracale neurogene tumoren, cutane en subcutate neurofibromen van de borstkas en bulleuze longziekten. In de literatuur staat beschreven dat mensen met NF1 diffuse en bulleuze longziekten kunnen krijgen. Ook is er onderzoek gedaan naar het effect van roken bij NF1 patiënten. In een onderzoek uit 2015 staat beschreven dat NF1 patiënten longemfyseem ontwikkelen en dat dit risico hoger is bij roken. Helaas is er voor de relatie tussen longemfyseem en het hebben van NF-1 nog onvoldoende evidence. (33)

Endocriene afwijkingen

Endocriene afwijkingen komen voor bij 1-3% van alle NF1 patiënten, bij jongens vaker dan bij meisjes. Bij kinderen gaat het meestal om een centrale pubertas praecox (geassocieerd met een opticus of chiasma glioom), of groeiormoondeficiëntie.(24) Voor diagnostiek en behandeling, zie de NVK richtlijn.(24)

Maligniteiten

Naast MPNST's en opticus gliomen (zie kopjes hierboven) komen bij NF1 verschillende typen maligniteiten in verhoogde frequentie voor. **Gliomen van het centraal zenuwstelsel** anders dan opticus gliomen komen tenminste vijf maal vaker voor (tot 3,5%).(25) Hoewel glioblastomen een slechte prognose hebben, is de relatief goede prognose van laaggradige gliomen opvallend. Omdat zelfs regressie kan optreden dient de start van een eventuele behandeling dan ook zorgvuldig te worden afgewogen in een NF1 multidisciplinair centrum.(1, 13, 25) Vrouwen met NF1 hebben een vijf keer zo grote kans op het ontwikkelen van **borstkanker** vóór het vijftigste levensjaar,(25, 34) wat een

indicatie is voor screening middels jaarlijkse mammografie vanaf de leeftijd van 35 jaar.(35,36) Alhoewel erg zeldzaam, hebben NF1 patiënten meer kans op de vorming van **glomustumoren** onder het nagelbed. Deze tumoren veroorzaken veel pijn.(13) **Gastro-intestinale tumoren** komen ook vaker voor bij NF1 (7%), waaronder neurofibromen, carcinoid tumoren, en gastro-intestinale stromale tumoren. Kleine gastro-intestinale stromale tumoren geven vaak geen of milde klachten, maar maligne ontaarding komt voor.(13, 15, 25) **Andere maligniteiten** die vaker voorkomen bij NF1 zijn onder andere feochromocytomen, rhabdomyosarcomen, en JMML (7x verhoogd risico bij kinderen).(25) Voor een uitgebreide lijst zie de zorgstandaard NFVN.(13) Maar liefst 21% van de NF1 patiënten met een primaire maligniteit ontwikkelt een tweede primaire tumor, mede door second hits door radiotherapie.(37)

Problemen met ontwikkeling, cognitie en gedrag bij NF1

Een verstandelijke beperking ($IQ < 70$) komt bij patiënten met NF1 maar twee keer vaker voor dan in de algehele populatie (4-8%;(8,9) naar schatting 160-480 patiënten in Nederland). Toch zullen AVG's naar verwachting een groter deel van de NF1 patiënten zien. Dit komt doordat NF1 patiënten, naast hun lichamelijke problemen - die een gedegen follow-up vereisen - dikwijls grote problemen hebben in het cognitief functioneren, ook wanneer zij een normaal IQ hebben. Dit leidt onder andere tot problemen op school en werk, met sociale interactie en gedrag. Aandoeningen als dysthymie, ASS en ADHD komen vaker voor dan in de normale populatie, en kenmerken hiervan zonder formeel te stellen diagnose nog vaker. De combinatie van lichamelijke en cognitieve problemen maakt hen kwetsbaar en leidt tot een verminderde kwaliteit van leven.(11)

Een goede samenvatting van de leer- en gedragsproblemen bij kinderen met NF1 en handvaten voor diagnostiek en begeleiding vindt u in de brochure 'Niet altijd zichtbaar', van de NF Vereniging Nederland (NFVN).(38) Deze is gebaseerd op uitgebreid onderzoek onder een grote populatie kinderen in het Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis.(10, 11) Veel van de daarin beschreven problemen worden ook bij adolescenten en volwassenen met NF1 gezien. De brochure 'Spotlicht op jongeren met NF1' van de NFVN, (32) biedt inzicht op basis van onderzoek onder een grote populatie NF1 patiënten van 15 tot 30 jaar in het Erasmus MC en Universiteitsziekenhuis Leuven.

IQ en neuropsychologisch profiel

De gemiddelde IQ curve van patiënten met NF1 is naar links verschoven, met een gemiddeld totaal IQ rond de 90. Het percentage verstandelijke beperking ($IQ < 70$) is, zoals gezegd, daarmee niet groot, zo'n 4-8%. Er worden vaker significante discrepanties gevonden tussen per formaal en verbaal IQ, hoewel er geen vast patroon is.(8, 10)

Onderzoeken van specifieke neuropsychologische subdomeinen laten ook bij normaal begaafde patiënten met NF1 uitval zien. Het meest bekend zijn problemen met visueel-ruimtelijke en visuele taken, nodig voor bijvoorbeeld het schatten van afstanden en het zien van verbanden tussen visuele informatie. Dit leidt tot problemen met bijvoorbeeld puzzelen, tekenen en wiskunde, maar ook met het vangen van een bal en het inschatten van verkeerssituaties. In het verlengde hiervan kan worden voorspeld dat bij patiënten met NF1 het gebruik van pictogrammen om de communicatie te

ondersteunen beperkte meerwaarde heeft.

Problemen met de aandacht en concentratie en daarnaast impulsiviteit zijn ook veelvoorkomend (zie 'Gedragsproblemen'). Ook in executief functioneren, nodig voor onder andere plannen en organiseren, worden problemen gezien. Dit geldt ook voor de functies van belang voor sociale vaardigheden, zoals het nemen van initiatief, abstract denken, het herkennen van gezichtsuitdrukkingen, en het begrijpen van sociale situaties en 'Theory of Mind'.(39, 40)

Het geheugen, en dan met name het visueel-ruimtelijke geheugen, is vaak onderontwikkeld, deels als gevolg van het verstoorde visueel-ruimtelijk inzicht. Praktische situaties waarin dit een probleem kan vormen zijn bijvoorbeeld het onthouden van de fietsroute naar school, en het aanleren van de vorm van letters bij het leren schrijven en rekenen. Ook het werkgeheugen, gebruikt bij bijvoorbeeld hoofdrekenen, is vaak minder goed ontwikkeld.(10)

In patiënten met een verstandelijke beperking blijkt de prestatie op taken voor het visueel-ruimtelijk inzicht en geheugen nog steeds significant slechter dan op basis van het IQ kan worden verwacht.

Ook wanneer er op jonge leeftijd geen schoolproblemen zijn, blijken deze cognitieve problemen op latere leeftijd toch vaak een negatieve invloed te hebben op schoolprestaties. Daarom is het van belang om bij kinderen met NF1 vanaf jonge leeftijd neuropsychologisch onderzoek te doen om problemen te signaleren en te kunnen ondervangen (zie 'Follow-up').(13, 24)

Schoolproblemen

Problemen met het schools functioneren komen vaak voor, ook bij een normaal IQ.

Speciaal onderwijs

Uit onderzoek in het Erasmus MC – Sophia kindziekenhuis blijkt dat 40% van de kinderen met NF1 aangewezen is op speciaal onderwijs (vier keer meer dan in de normale populatie). Het betreft met name cluster 2 of 3 SBO scholen, of praktijkonderwijs.(10)

Leerproblemen

Driekwart van de kinderen heeft leerproblemen op één of meerdere vlakken, waarvan de helft specifiek is (significant lagere prestatie dan op grond van IQ kan worden verwacht). Dit betreft zowel spelling (25%), rekenen, technisch lezen (25%) als begrijpend lezen. Onderliggende factoren zijn onder andere de problemen met visueel-ruimtelijk inzicht en concentratie en werkgeheugen. Een deel van de kinderen met taalgerelateerde leerproblemen voldoet aan de diagnose dyslexie, hoewel de oorzaak hiervan vaker in het visueel-ruimtelijk inzicht en geheugen ligt dan bij mensen met dyslexie in de normale populatie.(10) Bij rekenproblemen zal het gebruik van ondersteunende plaatjes minder zinvol zijn dan bij kinderen zonder NF1.

De combinatie van problemen bij NF1 doet denken aan NLD (non-verbal learning disability), maar kinderen met NF1 hebben ook uitval op vlakken waar kinderen met NLD juist goed op presteren, zoals taal.

Extra ondersteuning tijdens de ontwikkeling en op school

Het merendeel van de kinderen met NF1 (85%, zesmaal vaker dan in de normale populatie) heeft remedial teaching nodig op school. Dit wordt gegeven voor leerproblemen (75%), maar ook voor problemen met motoriek (42%), spraak/taal (36%), sociaal-emotioneel functioneren en/of gedrag (22%).(10) Velen krijgen langdurig en op meerdere vlakken extra ondersteuning, wat nogal een belasting kan zijn voor het kind, de ouders en voor school. Er moet daarom gestreefd worden naar

gerichte, concrete doelen.

Motorische problemen

Kinderen met NF1 behalen vaak trager de motorische mijlpalen als leren zitten, staan, lopen en fietsen. Ze hebben een houterige grove en fijne motoriek, een slechte coördinatie en lage spierspanning. Meer dan de helft van de kinderen met NF1 heeft fysiotherapie, ergotherapie of oefentherapie voor de grove en/of fijne motoriek, bijvoorbeeld om te leren fietsen of om het handschrift te verbeteren.

Spraak- of taalproblemen

Problemen met de spraak die bij NF1 kunnen voorkomen, zijn een nasale stem met een slappe mondmotoriek waardoor bepaalde klanken slecht worden uitgesproken. Ook wordt bij een aantal kinderen een vertraagde spraak- en taalontwikkeling gezien. Daarnaast zijn er aanwijzingen voor moeilijkheden met het oppikken en interpreteren, maar ook produceren van nuances en intonatie in gesproken taal.(41) Ongeveer een derde van de kinderen met NF1 heeft logopedie nodig, dikwijls al vóór de basisschoolleeftijd, om de spraak- en/of taalontwikkeling te stimuleren. Een klein deel van die kinderen volgt cluster 2 onderwijs.

Sociaal-emotionele en gedragsproblemen

Kinderen met NF1 hebben vaker last van internaliserende problemen, zoals angst, teruggetrokkenheid of somberheid. Ze worden vaker gepest, hebben minder vrienden, zijn geïsoleerder en meer afhankelijk.(42, 43) Wel worden ze beschreven als behulpzaam en vriendelijk. Agressiviteit komt minder vaak voor.

Bij een derde tot de helft van de kinderen met NF1 kan de diagnose **ADHD** worden gesteld (circa Tien keer meer dan normaal in Nederland), waarbij de aandacht component op de voorgrond staat.(42, 44) Kinderen zijn hierdoor niet zozeer impulsief en druk, maar dromerig en snel afgeleid. Het is belangrijk deze problemen te signaleren en aan te pakken, omdat deze een negatieve invloed kunnen hebben op het functioneren op school en werk. Methyلفenidaat heeft doorgaans een goed effect.(44) Patiënten met NF1 hebben over het algemeen zwakkere sociale vaardigheden. Er zijn aanwijzingen voor een onderontwikkelde Theory of Mind, het vermogen om zich een beeld te vormen van het perspectief van een ander en indirect ook van zichzelf,(39) waarschijnlijk samenhangend met de beschreven problemen met het executief functioneren. Ongeveer een kwart van de patiënten voldoet aan de criteria voor een **Autisme Spectrum Stoornis** zoals PDD-NOS. Mede door de zwakke sociale vaardigheden wordt ongeveer de helft van de kinderen met NF1 gepest op de basisschool en/of het voortgezet onderwijs.(32)

Kinderen met NF1 hebben vaak een **beperkt inzicht** in hun sociaal-emotionele en gedragsproblemen, waardoor het lastig is feedback op hun gedrag op te pikken en te begrijpen. Zelfoverschatting van het eigen functioneren lijkt op meerdere vlakken te spelen,(42) hoewel een negatief zelfbeeld en faalangst door negatieve ervaringen ook voorkomt. Sociale vaardigheidstraining of weerbaarheidstraining kan ondersteuning bieden.

Slaapproblemen

Kinderen met NF1 hebben dikwijls in- en doorslaapproblemen (tot 2-3 keer meer dan de normale populatie),(43, 45) met potentieel invloed op het functioneren overdag. Waarschijnlijk berust dit op

een verminderde melatonine excretie. In de klinische praktijk blijkt melatonine goed te helpen.(24)

Kwaliteit van leven

De kwaliteit van leven, wanneer gescoord door ouders, is op veel vlakken verlaagd. Kinderen echter, scoren zichzelf ook op kwaliteit van leven relatief goed, met name op gedrag gerelateerde vlakken.(11)

Problemen bij jongeren en volwassenen met NF1

Leer- en gedragsproblemen bij NF1 leiden tot lagere schoolprestaties. Veel problemen kunnen met het ouder worden verminderen (zoals de spraakproblemen) of kunnen omzeild worden door het maken van op het cognitief profiel afgestemde keuzes in het soort werk of dagbesteding. Desondanks vertalen de cognitieve en lichamelijke problemen bij NF1 zich op (jong) volwassen leeftijd toch in verminderde arbeidsparticipatie.

Door de problemen met sociaal inzicht en gedrag kan het aangaan van vriendschappen en relaties moeizaam verlopen. Somberegheid en teruggetrokken gedrag blijven op volwassen leeftijd vaak aanwezig. Zo'n 20% van de (jong) volwassenen met NF1 voldoet aan de klinische criteria voor dysthymie. Ook depressie komt vaker voor (circa 10%).(32, 46, 47)

Ook bij volwassenen komen slaapproblemen (tot 69%) en overmatige slaperigheid overdag voor (ca. 20%), waarbij gedacht wordt aan een multi-factoriele oorzaak met een combinatie van organische slaap pathologie met pijn, angst en depressie.(48)

Bij volwassenen met NF1 is de kwaliteit van leven op meerdere domeinen verlaagd. De scores op vlakken als fysiek functioneren, pijn en het hebben van zorgen over de gezondheid, hangen uiteraard samen met hoe zichtbaar en hoe ernstig de NF1 volgens de patiënt is. Overigens komt deze zelf-gerapporteerde zichtbaarheid en ernst niet altijd overeen met objectieve scores door artsen, waardoor het belangrijk is te blijven informeren naar de persoonlijke beleving van de patiënt. Voor algemene domeinen van de kwaliteit van leven zijn de determinanten niet éénduidig.(27)

Onderzoek naar behandeling van klinische en cognitieve problemen bij NF1 (stand van zaken 2016)

Er wordt veel preklinisch onderzoek gedaan naar op de RAS-ERK pathway gerichte behandeling van plexiform neurofibromen, MPNST en gliomen bij NF1, hoewel deze nog niet op korte termijn beschikbaar zijn in de klinische setting.(6) (49)

Hoewel er een goed effect is van methylfenidaat bij NF1 en ADHD, en melatonine bij slaapproblemen bij NF1, bestaat er nog geen gerichte therapie voor de cognitieve problemen bij NF1. Wel wordt veel onderzoek verricht. Veel informatie over de oorzaak van leerproblemen bij NF1 komt voort uit onderzoek met muizen met een heterozygote deletie van het NF1 gen. Deze muizen hebben, net als veel NF1 patiënten, problemen met leren en geheugen, aandacht en motoriek. Door de plasticiteit in hersenen van deze muizen te onderzoeken, wordt bestudeerd wat de exacte rol van NF1 in de hersenen is. Hieruit is onder andere duidelijk geworden dat de leerproblemen bij NF1 worden veroorzaakt door teveel afgifte van de inhibitoire neurotransmitter GABA door interneuronen, wat de plasticiteit tussen hersencellen bemoeilijkt. Dit onderzoek heeft geleid tot een aantal gerichte

therapeutische opties, die in muizen het cognitief fenotype kunnen herstellen.(50, 51) In het ENCORE expertisecentrum van het Erasmus MC – Sophia Kinderziekenhuis te Rotterdam wordt translationeel onderzoek gedaan naar mogelijke medicamenteuze behandeling van de cognitieve problemen van kinderen met NF1.(52, 53) Informatie over actuele onderzoeken waaraan patiënten kunnen deelnemen is te vinden op <http://www.erasmusmc.nl/encore>.

Update Wetenschap 2016-2020

De focus binnen het wetenschappelijk onderzoek omtrent NF1 ligt grotendeels op het behandelen van de syndroom gerelateerde tumoren. De belangrijkste uitkomst van de afgelopen 4 jaar is de succesvolle registratie van een nieuw middel als behandeling voor plexiforme neurofibromen: Selumetinib. Het chemotherapeuticum Selumetinib is in april 2020 geregistreerd voor de symptomatische behandeling van inoperable plexiforme neurofibromen bij kinderen (54). Huidige trials lopen naar de toepassing van Selumetinib bij volwassenen (55). Er werden significante reducties in pijn en tumorgrootte gezien, waarbij er een positief effect werd waargenomen op de kwaliteit van leven (54). Slechts bij 12% van de deelnemers (gehele studie N= 50) werd gedurende de totale follow-up van de studie progressie van ziekte gezien en bij 10% van de deelnemers werd de behandeling gestaakt wegens toxiciteit (54).

De theorie dat Simvastatine een positief effect kan hebben op de cognitieve functie en ontwikkeling van kinderen met NF1 is in het verleden niet aangetoond. Momenteel is een promovendus in het Verenigd Koninkrijk bezig om met behulp van parametric brain imaging te achterhalen of er met fijnere beeldvorming wel een effect aangetoond kan worden van Simvastatine op het brein van kinderen met NF1 (56).

Follow up

De combinatie van lichamelijke en cognitieve problemen bij NF1, en de vele complicaties die zich kunnen voordoen, maakt dat een gedegen follow-up voor alle patiënten met NF1 noodzakelijk is. Er zijn in Nederland een aantal goede richtlijnen voorhanden die hierbij kunnen ondersteunen:

- de NVK-leidraad voor de medische begeleiding van kinderen met NF1.(24)
- de NFVN Zorgstandaard NF1 voor kinderen en volwassenen.(13)
- De bij deze samenvatting horende leidraad voor medische begeleiding van kinderen en volwassenen met Neurofibromatose type.(57)

Diagnosestelling en follow-up van NF1-patiënten behoeft een multidisciplinaire aanpak (samenwerking tussen huisarts/ AVG en kinderarts, kinderneuroloog, oogarts, dermatoloog, klinisch geneticus), omdat het een erfelijke aandoening is met complicaties die zich in alle orgaansystemen kunnen voordoen. Met name patiënten met ernstige problemen bij NF1 dienen in een multidisciplinaire setting te worden vervolgd. Criteria hiervoor zijn o.a. een NF1 microdeletie, grote (plexiform) neurofibromen, neurologische en/of oogheelkundig belemmering of uitval, reeds aangetoonde maligniteiten of een opticus glioom en jonger dan 17 jaar; (chronische) pijn; belangrijke psychosociale en psychiatrische problematiek (depressiviteit of dysthymie, ASS, ADHD of ADD mét medicatie, verstandelijke beperking) en een instabiel ziektebeeld (snelle toename van medische klachten of symptomen over de laatste jaren geconstateerd).(13)

Multidisciplinaire centra zijn te vinden in het Erasmus MC- Sophia Kinderziekenhuis Rotterdam (NF1

poli ENCORE (kinderen), Daniel Den Hoed Kliniek (W. Taal, volwassenen)) en MUMC (volwassenen en kinderen), landelijk verspreide NF1 behandelcentra zijn in ontwikkeling. Voor meer informatie zie www.neurofibromatose.nl.

Een aantal belangrijke handvaten uit de leidraad voor medische begeleiding van kinderen en volwassenen met Neurofibromatose type 1.(57)

- Routinematig vervaardigen van een MRI hersenen zonder klachten is niet geïndiceerd.
- Routinematige beeldvorming om plexiform neurofibromen op te sporen is niet geïndiceerd, wel ten behoeve van het in kaart brengen van uitbreiding en verloop van bekende plexiform neurofibromen.
- Routinematige follow-up door oogarts is na de leeftijd van 9 jaar niet meer nodig.
- Routinematig labonderzoek is niet nodig.
- Routinematige screening op maligniteiten anders dan screening voor borstkanker vanaf de leeftijd van 35 jaar is niet zinvol, alertheid op alarmsymptomen en verwijzen bij alarmsymptomen wel.
- Verwijs naar klinisch geneticus, ook voor familie onderzoek.
- Besteed extra aandacht aan transitie en bevorderen van autonomie van jongvolwassenen: met name vanwege het hoge risico op MPNST met name op jongvolwassen leeftijd. Geef overzicht van alarmsymptomen mee.
- Start vroeg met screening op leer- en gedragsproblemen (zie **schema 1 1**).
- Wees laagdrempelig met inzet van gerichte fysiotherapie, ergotherapie, logopedie, neuropsycholoog en andere ondersteuning.

Schema 1: Taakverdeling tussen multidisciplinair/expertise centrum (donkergrijs) en behandelcentrum/huisarts/AVG (lichtgrijs)(13)

Voor belangrijke onderdelen van A, LO en NO door huisarts/ AVG: zie schema 2.

Leeftijd (jaren)	Diagnose	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18 en ouder
Standaard	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				NPO			Jaarlijkse controle bij huisarts (o.a bloeddrukmeting)
																			2 - 5 jaarlijkse specialistische controle (A, LO, NO); Genetische counseling
Op indicatie																			
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									
Onduidelijke diagnose																			
Incomplete klinische criteria	A, LO, NO, OHK	jaarlijkse A, LO tot verduidelijking klinisch beeld						Bij verdenking mozaïcisme: 2 jaarlijkse beoordeling A, LO, NO tot verduidelijking klinisch beeld					2 jaarlijkse beoordeling A, LO, NO tot						Counseling klinische genetica
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					2 jaarlijkse beoordeling A, LO, NO tot						Counseling klinische genetica
Kind van ouder met NF1, zonder symptomen	A, LO in 1 ^e levensjaar																		
Expertisecentrum																			
Behandelcentrum																			

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

Neurofibromatose type 1 – 29 juni 2020

Presentatie en samenvatting: H.J.H Peters, aios AVG, M.C van Maurik, aios AVG; A. Goverde aios klinische genetica

Schema 2: klinische vervolging door huisarts/ AVG. Zie voor toelichting leidraad medische begeleiding,(54)

Domein	Aandachtspunten	Kinderen (0-10 jaar)*	Adolescenten (10-18 jaar)*	Volwassenen (>18 jaar)*	Doorverwijzen
Groei	Groei (lengte, gewicht, schedelomtrek, Puberteitsontwikkeling incl. testesvolume)	X	X		Naar kinderarts bij aanwijzingen pubertas praecox of groeihormoondeficiëntie ^a
Huid	Huidafwijkingen (waaronder diagnostische criteria: café-au-lait maculae, Freckling, cutane en subcutane neurofibromen)	X	X	X	Dermatoloog bij diagnosestelling, pseudoatrofische maculae, xantogranulomata (relatie JMML), multidisciplinair centrum bij wens tot verwijdering
	Plexiforme neurofibromen (klachten, uitval, locatie, consistentie, afmeting)	X	X	X	Multidisciplinair team voor overname follow-up ^b , tevens bij groei, pijn, uitval, onduidelijke uitbreiding.
	MRI plexiforme neurofibromen (uitbreiding, verloop)	P	P	P	Evt. i.o.m. multidisciplinair team
Maligniteiten	Alertheid op alarmsymptomen voor MPNST (ook indien geen zichtbaar plexiform neurofibroom)	X	X	X	Multidisciplinair team bij alarmsymptomen
	Borstkanker screening			X ^c	Multidisciplinair team bij afwijkingen
	Alertheid op tekenen van overige maligniteiten	X	X	X	Multidisciplinair team bij alarmsymptomen, overleg met multidisciplinair team voorafgaand aan behandeling niet-NF1 gerelateerde maligniteiten i.v.m. risico secundaire maligniteiten na bestraling/chemotherapie.
Orthopedisch	Screenen op dysplasie os sphenoidale, bowing lange pijpbeenderen, pseudoartrose, werveldysplasie	X	X	X	Multidisciplinair team bij afwijkingen
	Scoliose	X	X	P	Orthooped bij progressie (cave dystrofisch type).
	Deformiteiten thorax	X	X	P	
	Osteoporose: calcium, vitamine D, aanwijzingen fracturen ^d	X	X	X	
Ogen	Visus ^e	X ^e	P ^f	P ^f	Multidisciplinair team bij alarmsymptomen
	Lisch noduli	X ^g	X ^g	X ^g	Oogarts voor spleetlamp onderzoek in kader van diagnostisch traject
Neurologisch	Neurologische uitvals- en prikkelingsverschijnselen	X	X	X	Multidisciplinair team indien aanwezig

Neurofibromatose type 1 – 29 juni 2020

Presentatie en samenvatting: H.J.H Peters, aios AVG, M.C van Maurik, aios AVG; A. Goverde aios klinische genetica

	Uitvragen epilepsie	X	X	X	Neuroloog van multidisciplinair team indien epilepsie aanwezig (vaak corticale dysplasie)
	Uitvragen hoofdpijn	X	X	X	Neuroloog van multidisciplinair team bij alarmsymptomen
	Gehoör	X	X	X ^f	
	Uitvragen slaapproblemen, evt. behandeling	X	X	X	Eventueel voor diagnostiek naar oorzaak
Hart en vaten	Cardiovasculaire afwijkingen	X	P	P	Echo cor ter duiding van souffle of bloeddrukverschil armen
	Bloeddruk ^h	X ^h	X ^h	X ^h	Multidisciplinair team bij hypertensie (cave feochromocytoom, a. renalis dysplasie)
	Cerebrovasculaire aandoeningen	P	P	P	Bij klachten
Gastro-intestinaal	Uitvragen klachten	X	X	X	Multidisciplinair team bij aanwijzingen voor gastro intestinale stromale tumor/(plexiform) neurofibroom (ernstige obstipatie, obstructie, anemie, persisterende vage MDL-klachten)
Ontwikkeling	Psychomotore ontwikkeling (incl. spraak/taal en emotionele ontwikkeling)	X	X		Logopedist, fysiotherapeut, revalidatiearts etc. voor diagnostiek en/of gerichte behandeling
	Niveaubepaling	X ^e	X ^e	X ^e	Neuropsycholoog (voor NPO, schooladvies)
Gedrag	Screening gedragsproblemen, sociaal-emotionele problemen	X	X	X	Evt via gedragsdeskundige/ neuropsycholoog.
	Tekenen ASS, ADHD, stemmingsstoornissen	X	X	X	Evt verwijzing (kinder)psychiater
Klinisch genetisch	Onderzoek bij patiënt ⁱ	X	X	X	Overleg met/ verwijzing naar klinisch geneticus
	Onderzoek bij familieleden (kinderwens, familie onderzoek) ⁱ	P	P	P	Naar klinisch geneticus
Radiologisch onderzoek	Radiodiagnostiek (MRI hersenen/elders, röntgenfoto's): alléén op indicatie	P	P	P	Doorverwijzen naar multidisciplinair team bij afwijkingen
	Preoperatieve halswervelfoto's in 2 richtingen (werveldysplasie).	P	P	P	Doorverwijzen naar multidisciplinair team en overleg met anesthesioloog bij afwijkingen
Transitie	Bevorderen van autonomie, wijzen op alarmsymptomen voor MPNST, belang follow-up en jaarlijkse controle bloeddruk ^j		X	X	Multidisciplinair team, klinisch geneticus bij gerichte vragen ^h

*Zie schema 1 voor specifieke frequentie van onderzoeken per leeftijdscategorie en taakverdeling tussen multidisciplinair/expertise centrum en behandelcentrum/huisarts/AVG. X = gerichte aandacht; P= op indicatie. ^aZie NVK leidraad voor criteria.(24) ^bVoor tijdspunten, zie schema ^cMammografie jaarlijks vanaf lft. 35 jaar, na lft. 50 jaar reguliere follow-up. ^ddiagnostiek en suppletie volgens NHG richtlijn osteoporose. ^eZie NVK Leidraad voor schema.(24) ^fVerder volgens NVAVG richtlijn slechthorendheid. ^gindien nog niet vastgesteld, niet zinvol vóór adolescentie. ^hBloeddrukmeting dient jaarlijks te gebeuren bij huisarts/AVG. ⁱzie bladzijde 6 van dit manuscript voor indicaties. ^jZie brochure spotlight op NF1 voor beschikbare programma's voor transitie en onderwerpen.(32)

Referenties

1. Martino Ruggieri BA, Andrea D. Practicò, Rosario Caltabiano, Agata Polizzi. Early history of the different forms of neurofibromatosis from ancient Egypt to the British Empire and beyond: First descriptions, medical curiosities, misconceptions, landmarks, and the persons behind the syndromes. *Am J Med Genet.* 2018;176A:515–550.
2. Viskochil D, Buchberg AM, Xu G, Cawthon RM, Stevens J, Wolff RK, et al. Deletions and a translocation interrupt a cloned gene at the neurofibromatosis type 1 locus. *Cell.* 1990;62(1):187-92.
3. Huson SM, Compston DA, Clark P, Harper PS. A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south east Wales. I. Prevalence, fitness, mutation rate, and effect of parental transmission on severity. *J Med Genet.* 1989;26(11):704-11.
4. Pasmant E, Vidaud M, Vidaud D, Wolkenstein P. Neurofibromatosis type 1: from genotype to phenotype. *J Med Genet.* 2012;49(8):483-9.
5. Tonsgard JH. Clinical manifestations and management of neurofibromatosis type 1. *Semin Pediatr Neurol.* 2006;13(1):2-7.
6. Rosenbaum T, Wimmer K. Neurofibromatosis type 1 (NF1) and associated tumors. *Klin Padiatr.* 2014;226(6-7):309-15.
7. Evans DG, O'Hara C, Wilding A, Ingham SL, Howard E, Dawson J, et al. Mortality in neurofibromatosis 1: in North West England: an assessment of actuarial survival in a region of the UK since 1989. *Eur J Hum Genet.* 2011;19(11):1187-91.
8. North KN, Riccardi V, Samango-Sprouse C, Ferner R, Moore B, Legius E, et al. Cognitive function and academic performance in neurofibromatosis. 1: consensus statement from the NF1 Cognitive Disorders Task Force. *Neurology.* 1997;48(4):1121-7.
9. Vaucheret Paz E, López Ballent A, Puga C, García Basalo MJ, Baliarda F, Ekonen C, Ilari R, Agosta G. Cognitive profile and disorders affecting higher brain functions in paediatric patients with neurofibromatosis type 1. *Neurología.* 2019;34(6):353—359
10. Krab LC, Aarsen FK, de Goede-Bolder A, Catsman-Berrevoets CE, Arts WF, Moll HA, et al. Impact of Neurofibromatosis type 1 on School Performance. *J Child Neurol.* 2008;in press.
11. Krab LC, Oostenbrink R, de Goede-Bolder A, Aarsen FK, Elgersma Y, Moll HA. Health-related quality of life in children with neurofibromatosis type 1: contribution of demographic factors, disease-related factors, and behavior. *J Pediatr.* 2009;154(3):420-5, 5 e1.
12. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: neurofibromatosis. Bethesda, Md., USA, July 13-15, 1987. *Neurofibromatosis.* 1988;1(3):172-8.
13. Zorgstandaard Neurofibromatose type 1. Neurofibromatose Vereniging Nederland; 2015.
14. Cnossen MH, Moons KG, Garssen MP, Pasmans NM, de Goede-Bolder A, Niermeijer MF, et al. Minor disease features in neurofibromatosis type 1 (NF1) and their possible value in diagnosis of NF1 in children < or = 6 years and clinically suspected of having NF1. Neurofibromatosis team of Sophia Children's Hospital. *J Med Genet.* 1998;35(8):624-7.
15. Hersh JH, American Academy of Pediatrics Committee on G. Health supervision for children with neurofibromatosis. *Pediatrics.* 2008;121(3):633-42.
16. Messiaen LM, Callens T, Mortier G, Beysen D, Vandenbroucke I, Van Roy N, et al. Exhaustive mutation analysis of the NF1 gene allows identification of 95% of mutations and reveals a high frequency of unusual splicing defects. *Hum Mutat.* 2000;15(6):541-55.
17. van Minkelen R, van Bever Y, Kromosoeto JN, Withagen-Hermans CJ, Nieuwlaat A, Halley DJ, et al. A clinical and genetic overview of 18 years neurofibromatosis type 1 molecular diagnostics in the Netherlands. *Clin Genet.* 2014;85(4):318-27.
18. Krab LC, Goorden SM, Elgersma Y. Oncogenes on my mind: ERK and MTOR signaling in cognitive diseases. *Trends Genet.* 2008;24(10):498-510.
19. Pasmant E, Sabbagh A, Spurlock G, Laurendeau I, Grillo E, Hamel MJ, et al. NF1 microdeletions in neurofibromatosis type 1: from genotype to phenotype. *Hum Mutat.* 2010;31(6):E1506-18.
20. Upadhyaya M, Huson SM, Davies M, Thomas N, Chuzhanova N, Giovannini S, et al. An absence of cutaneous neurofibromas associated with a 3-bp inframe deletion in exon 17 of the NF1 gene

Neurofibromatose type 1 – 29 juni 2020

Presentatie en samenvatting: H.J.H Peters, aios AVG, M.C van Maurik, aios AVG; A. Goverde aios klinische genetica

(c.2970-2972 delAAT): evidence of a clinically significant NF1 genotype-phenotype correlation. *Am J Hum Genet.* 2007;80(1):140-51.

21. Rojnueangnit K, Xie J, Gomes A, Sharp A, Callens T, Chen Y, et al. High Incidence of Noonan Syndrome Features Including Short Stature and Pulmonic Stenosis in Patients carrying NF1 Missense Mutations Affecting p.Arg1809: Genotype-Phenotype Correlation. *Hum Mutat.* 2015;36(11):1052-63.
22. Brems H, Pasmant E, Van Minkelen R, Wimmer K, Upadhyaya M, Legius E, et al. Review and update of SPRED1 mutations causing Legius syndrome. *Hum Mutat.* 2012;33(11):1538-46.
23. Bernier A, Larbrisseau A, Perreault S. Cafe-au-lait Macules and Neurofibromatosis Type 1: A Review of the Literature. *Pediatr Neurol.* 2016;60:24-9 e1.
24. Oostenbrink R DG-BA, Catsman-Berrevoets CE, Namens Expertisecentrum Erfelijke neuro-cognitieve ontwikkelingsstoornissen Rotterdam Erasmus MC (ENCORE). NVK-leidraad voor de medische begeleiding van kinderen met neurofibromatosis type 1. 2011.
25. Hirbe AC, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol.* 2014;13(8):834-43.
26. Vaart van der T. Brochure: Neurofibromatose type 1, een beschrijving van NF1 voor patiënten en familie. NFDN; 2011.
27. Page PZ, Page GP, Ecosse E, Korf BR, Leplege A, Wolkenstein P. Impact of neurofibromatosis 1 on Quality of Life: a cross-sectional study of 176 American cases. *Am J Med Genet A.* 2006;140(18):1893-8.
28. Ferner RE, Golding JF, Smith M, Calonje E, Jan W, Sanjayanathan V, et al. [18F]2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG PET) as a diagnostic tool for neurofibromatosis 1 (NF1) associated malignant peripheral nerve sheath tumours (MPNSTs): a long-term clinical study. *Ann Oncol.* 2008;19(2):390-4.
29. King AA, Debaun MR, Riccardi VM, Gutmann DH. Malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1. *Am J Med Genet.* 2000;93(5):388-92.
30. Patel NB, Stacy GS. Musculoskeletal manifestations of neurofibromatosis type 1. *AJR Am J Roentgenol.* 2012;199(1):W99-106.
31. van Engelen SJ, Krab LC, Moll HA, de Goede-Bolder A, Pluijm SM, Catsman-Berrevoets CE, et al. Quantitative differentiation between healthy and disordered brain matter in patients with neurofibromatosis type I using diffusion tensor imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29(4):816-22.
32. Rietman AB. Brochure: Spotlight op jongeren met NF1, Informatie over sociaal-emotionele en leerproblemen voor jongeren en jongvolwassenen met Neurofibromatose type 1 en voor de mensen om hen heen. NFDN; 2016.
33. Ueda K, Honda O, Satoh Y, Kawai M, Gyobu T, Kanazawa T, Hidaka S, Yanagawa M, Sumikawa H, Tomiyama N. Computed tomography (CT) findings in 88 neurofibromatosis 1 (NF1) patients: Prevalence rates and correlations of thoracic findings. *European Journal of Radiology* 84 (2015) 1191–1195.
34. Sharif S, Moran A, Huson SM, Iddenden R, Shenton A, Howard E, et al. Women with neurofibromatosis 1 are at a moderately increased risk of developing breast cancer and should be considered for early screening. *J Med Genet.* 2007;44(8):481-4.
35. Blom E, Stumpel C, Taal W. Borstkanker bij NF1 [Available from: <https://neurofibromatose.nl/ledeninfo/documentatiecentrum/overige-publicaties/>].
36. Evans DG. Are we ready for targeted early breast cancer detection strategies in women with NF1 aged 30-49 years? *Am J Med Genet A.* 2012;158A(12):3054-5.
37. Sharif S, Ferner R, Birch JM, Gillespie JE, Gattamaneni HR, Baser ME, et al. Second primary tumors in neurofibromatosis 1 patients treated for optic glioma: substantial risks after radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2006;24(16):2570-5.
38. Krab LC. Brochure: 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. NFDN; 2014.
39. Payne JM, Porter M, Pride NA, North KN. Theory of mind in children with Neurofibromatosis

Neurofibromatose type 1 – 29 juni 2020

Presentatie en samenvatting: H.J.H Peters, aios AVG, M.C van Maurik, aios AVG; A. Goverde aios klinische genetica

Type 1. Neuropsychology. 2016;30(4):439-48.

40. Plasschaert E, Van Eylen L, Descheemaeker MJ, Noens I, Legius E, Steyaert J. Executive functioning deficits in children with neurofibromatosis type 1: The influence of intellectual and social functioning. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2016;171B(3):348-62.
41. Alivuotila L, Hakokari J, Visnapuu V, Korpiaakko-Huuhka AM, Aaltonen O, Happonen RP, et al. Speech characteristics in neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet A*. 2010;152A(1):42-51.
42. Barton B, North K. Social skills of children with neurofibromatosis type 1. *Dev Med Child Neurol*. 2004;46(8):553-63.
43. Johnson H, Wiggs L, Stores G, Huson SM. Psychological disturbance and sleep disorders in children with neurofibromatosis type 1. *Dev Med Child Neurol*. 2005;47(4):237-42.
44. Mautner VF, Kluwe L, Thakker SD, Lark RA. Treatment of ADHD in neurofibromatosis type 1. *Dev Med Child Neurol*. 2002;44(3):164-70.
45. Lici AK, Vallorani A, Gao F, Chen C, Lenox J, Yamada KA, et al. Prevalence of Sleep Disturbances in Children With Neurofibromatosis Type 1. *J Child Neurol*. 2013;28(11):1400-5.
46. Zoller ME, Rembeck B. A psychiatric 12-year follow-up of adult patients with neurofibromatosis type 1. *J Psychiatr Res*. 1999;33(1):63-8.
47. Cohen JS, Levy HP, Sloan J, Dariotis J, Biesecker BB. Depression among adults with neurofibromatosis type 1: prevalence and impact on quality of life. *Clin Genet*. 2015;88(5):425-30.
48. Leschziner GD, Golding JF, Ferner RE. Sleep disturbance as part of the neurofibromatosis type 1 phenotype in adults. *Am J Med Genet A*. 2013;161A(6):1319-22.
49. Karajannis MA, Ferner RE. Neurofibromatosis-related tumors: emerging biology and therapies. *Curr Opin Pediatr*. 2015;27(1):26-33.
50. Li W, Cui Y, Kushner SA, Brown RA, Jentsch JD, Frankland PW, et al. The HMG-CoA reductase inhibitor lovastatin reverses the learning and attention deficits in a mouse model of neurofibromatosis type 1. *Curr Biol*. 2005;15(21):1961-7.
51. Omrani A, van der Vaart T, Mientjes E, van Woerden GM, Hojjati MR, Li KW, et al. HCN channels are a novel therapeutic target for cognitive dysfunction in Neurofibromatosis type 1. *Mol Psychiatry*. 2015;20(11):1311-21.
52. Krab LC, de Goede-Bolder A, Aarsen FK, Pluijm SM, Bouman MJ, van der Geest JN, et al. Effect of simvastatin on cognitive functioning in children with neurofibromatosis type 1: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;300(3):287-94.
53. van der Vaart T, Plasschaert E, Rietman AB, Renard M, Oostenbrink R, Vogels A, 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):1076-83.
54. Gross AM, Wolters E, Widemann BC et al. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas
55. MEK 1/2 Inhibitor Selumetinib (AZD6244 Hydrogen Sulfate) in Adults With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02407405>)
56. Shruti Garg, PhD, of the University of Manchester, UK, reported preliminary results
57. Krab LC, Smulders B. Leidraad voor medische begeleiding van kinderen en volwassenen met Neurofibromatose type 1, informatie voor (huis)arts en tandarts AVG opleiding; 2017.