

# **NVK-LEIDRAAD VOOR DE MEDISCHE BEGELEIDING VAN KINDEREN MET NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1**

Samengesteld door leden van de Landelijke Werkgroep Neurofibromatosis op initiatief van de sectie Erfelijke en Aangeboren Aandoeningen van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde.  
Herziene versie, 2006

Redactie: A. de Goede-Bolder, kinderarts  
Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam

## Inhoud

- I Afkortingen
- II Inleiding
- III Diagnostische criteria
- IV Lichamelijke kenmerken
- V Complicaties:
  - a. Plexiform neurofibroom
  - b. Optic pathway glioma en overige oogafwijkingen
  - c. Orthopedische afwijkingen
  - d. Neurologische verschijnselen
  - e. Unidentified Bright Objects (UBO's)
  - f. Endocriene afwijkingen
  - g. Maligniteiten
  - h. Vasculaire problemen
- VI. Schema onderzoek bij presentatie en follow-up
- VII. Erfelijkheidsonderzoek
  - a. Klinisch geneticus
  - b. Moleculair genetisch onderzoek
- VIII. Pathofysiologie
- IX. De patiëntenvereniging en informatiemateriaal
- X. Adviezen
- XI. Literatuur
- XII. Adressen

### **I. Afkortingen**

- NF1 Neurofibromatose type 1
- OPG Optic pathway glioma (gloom van de visuele banen)
- UBO Unidentified bright object

### **II. Inleiding**

Neurofibromatosis type 1 (NF1), vroeger ook wel de Ziekte van von Recklinghausen genoemd, is een van de meest voorkomende autosomaal dominant overervende aandoeningen (circa 1:3000), die berust op een mutatie in het tumorsuppressor gen dat codeert voor neurofibromine. Een belangrijk kenmerk is dan ook de ontwikkeling van zowel goedaardige als kwaadaardige tumoren. Ongeveer de helft van de patiënten heeft de aandoening op basis van een nieuwe mutatie.

De karakteristieke kenmerken van NF1 zijn multipele café-au-lait vlekken, neurofibromen en Lisch noduli (iris hamartomen). Hoewel de ziekte veel voorkomt is deze in de praktijk weinig bekend. Deze leidraad geeft een overzicht van verschijnselen en complicaties, en richtlijnen voor diagnose en follow-up van kinderen met NF1.

NF1 is zeer variabel: het is onmogelijk te voorspellen welke klachten een patiënt zal krijgen en wanneer deze zullen optreden. Ook binnen één familie kan de ernst van de aandoening sterk wisselen.

Naast kenmerken als macrocefalie, hypertelorisme, kleine lengte en thoraxafwijkingen zijn er op de kinderleeftijd veel ernstige complicaties mogelijk: mentale retardatie,

centraal zenuwstelseltumoren (met als belangrijkste het opticus/chiasmaglioom), misvormingen ten gevolge van plexiforme neurofibromen, orthopedische afwijkingen, endocrinologische stoornissen, psychiatrische problematiek en een verhoogde kans op maligniteiten.

De meest frequent voorkomende complicatie is een cognitieve stoornis, zich uitend in een vertraagde psychomotore ontwikkeling bij een laag gemiddeld IQ met motorische, leer-, spraak- en gedragsproblematiek.

Herkenning van de symptomen kan leiden tot een vroege diagnose. De ontwikkelingsproblemen en andere complicaties leiden dan minder tot onzekerheid over de oorzaak en tot minder langdurig onderzoek. Tevens kunnen patiënt en familieleden verwezen worden voor genetic counselling.

De complexiteit van de aandoening en de hoge frequentie van complicaties in alle orgaansystemen vereisen een multidisciplinaire benadering. Een optimale diagnostiek, interventie en begeleiding van patiënten en ouders vraagt een team van een kinderarts, kinderneuroloog, oogarts, dermatoloog en klinisch geneticus, met de mogelijkheid tot consultatie van andere specialisten.

Verwijzing, diagnostiek en periodieke follow-up op de kinderleeftijd lijken geïndiceerd, ondanks de beperkte therapeutische mogelijkheden bij NF1-patiënten. Aandacht krijgen daarbij:

- voorlichting over een zeer variabele erfelijke ziekte.
- het vroeg signaleren van mogelijk voor behandeling in aanmerking komende 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.

### **Advies 1**

Diagnosestelling en follow-up van NF1-patiënten is van belang aangezien NF1 een frequente en complexe erfelijke aandoening is met een zeer variabel verloop, ook binnen één zelfde familie. Een multidisciplinaire aanpak (kinderarts, kinderneuroloog, oogarts, dermatoloog, geneticus) wordt aanbevolen daar complicaties zich in alle orgaansystemen kunnen voordoen.

### **III. Diagnostische criteria**

In 1987 zijn door "the National Institutes of Health" (NIH) diagnostische criteria opgesteld voor NF1 (tabel 1). De diagnose NF1 kan gesteld worden wanneer 2 of meer criteria aanwezig zijn.

De penetrantie van NF1 is afhankelijk van de leeftijd en benadert de 100% rond het zesde levensjaar. NF1 kan dus veelal op grond van de diagnostische criteria gediagnosticeerd worden voor het zesde jaar. Kinderen met verhoogd genetisch risico op NF1 die op hun 6e jaar géén verschijnselen hebben, kunnen gebruik maken van DNA-mutatieonderzoek om de diagnose met zekerheid uit te sluiten, indien de mutatie in

de familie bekend is.

**Tabel 1**

**Diagnostische Criteria Neurofibromatosis type 1 (NF1)**

---

De diagnose NF1 kan gesteld worden wanneer 2 of meer van onderstaande criteria aanwezig zijn

1. Zes of meer café-au-lait maculae van 0,5 cm diameter vóór de puberteit en 1,5 cm diameter na de puberteit
2. Twee of meer neurofibromen of één of meer plexiforme neurofibromen
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)
6. Specifieke botlaesie (zoals dysplasie van het os sphenoidale, of cortex verdunning van de lange pijpbeenderen met of zonder pseudoarthrosis)
7. Eerstegraads familielid met NF1 volgens bovenstaande criteria\*

\* Dit geldt niet van kind naar ouder

---

**Café-au-lait vlekken en freckling**

Café-au-lait vlekken zijn meestal het eerste kenmerk van NF1; ruim 80% van de NF1-kinderen vertoont deze vóór het eerste jaar. Bij volwassenen worden ze vaak minder duidelijk of ze verdwijnen. Een typische café-au-lait vlek is scherp begrensd; de kleur neemt toe met de kleur van de huid. Eventueel kan een ultraviolette (Woods) lamp gebruikt worden om ze beter zichtbaar te maken.

De sproetjes (freckling) in oksels of liezen zijn veelal het volgende symptoom: ze worden gezien bij ± 80% van de kinderen met NF1 vóór het zesde jaar. Zij kunnen ook optreden in andere huidplooien (perineum, onder de kin of mammae, op de oogleden, in huidplooien ten gevolge van obesitas).

**Neurofibromen**

Er zijn twee typen: dermale en plexiforme neurofibromen. Beide typen bestaan uit Schwannse cellen, perineurale fibroblasten, endotheliale en mestcellen.

*Dermale neurofibromen* zijn cutane of subcutane tumoren uitgaande van de eindtakjes van de huidzenuwen. De cutane dermale neurofibromen zijn paarskleurig, zacht bij aanraking, dikwijls jeukend en cosmetisch belastend. Subcutane neurofibromen zijn vaak onopvallend, rond van vorm, voelen vast aan en veroorzaken nogal eens pijn. De kans op maligne degeneratie is zeer klein. Veelal verschijnen dermale neurofibromen rond de puberteit; zij kunnen toenemen bij zwangerschap. Het aantal kan sterk verschillen.

*Plexiforme neurofibromen* zijn grote subcutane of dieper gelegen, diffuus groeiende tumoren die overal langs grote zenuwen en plexus kunnen voorkomen. Ze kunnen ernstige complicaties veroorzaken, zoals maligne ontaarding. In de overliggende huid ziet men soms hypertrofie, hyperpigmentatie of hypertrichosis. Plexiforme neurofibromen zijn congenitaal, maar kunnen pas later opgemerkt worden door hun groei. Frequentie

locaties zijn craniofaciaal, cervicaal, mediastinaal, spinaal en inguinaal. Zij komen bij ongeveer één derde van de NF1-patiënten voor. Er zijn twee typen plexiforme neurofibromen. Het diffuse plexiforme neurofibroom is zacht van consistentie en kan diffuus groeien in aangrenzende structuren. Het nodulaire plexiforme neurofibroom is vaster en goed omschreven.

### **Lisch noduli**

Lisch noduli zijn kleine gepigmenteerde harmartomen in het regenboogvlies van het oog. Met spleetlamponderzoek kunnen zij worden onderscheiden van iris naevi. Zij zijn aanwezig in ruim 90% van de NF1-patiënten aan het eind van de puberteit en zijn dus van groot diagnostisch belang.

### **Glioom van de visuele banen (optic pathway glioma)**

Gliomen van de visuele banen zijn pilocyttaire astrocytomen van de n. opticus, het chiasma opticum of de tractus opticus ("optic pathway glioma", OPG). Meestal is de lokalisatie in de n. opticus en/of het chiasma, zelden achter het chiasma. Bij kinderen zonder NF1 is de lokalisatie juist vaak in het chiasma en/of erachter. Slechts de helft van de kinderen met NF1 en een OPG heeft symptomen van het OPG.

### **Specifieke botlaesies**

Specifiek voor NF1 zijn dysplasie van het os sphenoidale en cortex verdunning van de lange pijpbeenderen leidend tot congenitale bochtvorming, soms met pseudo-arthrosis. Dysplasie van het os sphenoidale (meestal van de ala minor) is zeldzaam maar kan leiden tot een eventuele (pulserende) exophthalmus.

Bowing kan voorkomen in de tibia en/of fibula en is naar anterolateraal gericht. De prevalentie is 3% in NF1 populaties. Echter een anterolaterale bochtvorming met of zonder pseudo-arthrose bij een zuigeling berust in meer dan 50% van de gevallen op NF1.

### **Advies 2**

Diagnose is mogelijk op grond van twee of meer diagnostische criteria. In de meeste gevallen is diagnose mogelijk vóór het zesde jaar.

### **IV Lichamelijke kenmerken**

Naast de diagnostische criteria kunnen kinderen met NF1 ook niet-specifieke kenmerken vertonen. Bij een jong kind met meer dan 6 café-au-lait vlekken is de aanwezigheid van een of meer van deze kenmerken zeer suggestief voor NF1.

**Motorische, leer-, spraak- en gedragsafwijkingen:** NF1-patiënten vertonen deze frequent en ze zijn zeer variabel. Dikwijls presenteren deze kinderen zich met een vertraagde psychomotore ontwikkeling; gaan zij laat lopen en spreken. Ongeveer de helft van hen komt terecht in het speciaal onderwijs. Andere ondersteunende maatregelen zijn remedial teaching, fysiotherapie, logopedie, pedagogische en ambulante schoolbegeleiding en medicamenteuze therapie. Slechts 15% van de NF1-kinderen volgt zonder hulp regulier onderwijs.

**Kleine gestalte:** NF1-patiënten zijn gemiddeld kleiner dan de gezonde sibs; een derde van de NF1-patiënten zou een lengte onder de  $-2SD$  hebben.

**Macrocefalie:** Schedelomtrekken boven de  $+2SD$  worden gezien bij 45% van de NF1-patiënten.

**Hypertelorisme:** Dit hypertelorisme hoort bij het "facies neurofibromatosis", met een brede neusrug, pigment afwijkingen ("dirty skin") en asymmetrieën in het gezicht.

**Thorax afwijkingen:** Een milde pectus excavatum/carinatum is vaak geassocieerd met NF1.

### **Advies 3**

Wanneer een kind jonger dan zes jaar 6 of meer café-au-lait vlekken heeft en tevens een kleine gestalte, macrocefalie, hypertelorisme en/of thorax afwijkingen, en motorische, leer-, spraak- of gedragsafwijkingen vertoont dan is de diagnose NF1 zeer waarschijnlijk.

## **V. Complicaties**

Op termijn krijgt  $\pm 30\%$  van de kinderen met NF1 complicaties, zoals o.a. hier beschreven, uitgezonderd leerproblemen die bij meer dan de helft van de kinderen optreden.

### **a. Plexiform neurofibroom**

Plexiforme neurofibromen kunnen leiden tot ernstige morbiditeit en bij maligne ontaarding zelfs tot mortaliteit. Afhankelijk van de lokalisatie kunnen optreden: uitwendige misvorming, mechanische belemmeringen, en neurologische uitval. Bedreigende lokalisaties zijn de hoofd/hals regio, (para)vertebraal, het perineale- en gastrointestinale gebied.

Maligne ontaarding komt bij  $\pm 10-15\%$  voor, met name op jongvolwassen leeftijd. Alarmerende symptomen zijn groei en pijn. Een plexiform neurofibroom dat klachten geeft of zich op een bedreigende lokalisatie bevindt betekent een indicatie voor MRI-onderzoek naar groei en uitbreiding. Met behulp van PET scan kan naar maligne kenmerken worden gezocht. Indien een plexiform neurofibroom groeit of maligne aspecten vertoont is chirurgische verwijdering een eerste overweging.

Omdat diffuse plexiforme neurofibromen veelal in omgevende structuren doorgroeien zijn deze meestal histologisch goedaardige tumoren zeer moeilijk in toto te verwijderen. Afwijkende vaatstructuren en aanwezigheid van mestcellen in het plexiforme neurofibroom leiden vaak tot veel bloedverlies bij en moeilijke wondgenezing na een operatie. De kans op beschadiging van vitale structuren is aanzienlijk, vooral in de hals. Ook is de recidiefkans na operatie aanwezig. Multidisciplinair overleg tussen (algemeen kinder-/neuro-/plastisch) chirurg, radioloog, neuroloog, kinderarts en eventueel oncoloog is nodig over chirurgisch beleid, tijdstip van operatie, biopsie dan wel debulking van het plexiform neurofibroom.

#### **Advies 4**

Plexiforme neurofibromen zijn een frequente complicatie van NF1. Snelle groei, pijn en uitvalsverschijnselen kunnen duiden op maligne ontaarding. MRI onderzoek is essentieel voor vaststellen van uitbreiding en verloop van het neurofibroom. Chirurgische verwijdering is complex wegens groei in aangrenzende structuren en vraagt bijna steeds multidisciplinair overleg.

Het risico op recidiegroei is groot.

#### **b. Optic pathway glioma en overige ophthalmologische afwijkingen**

15-20% van de kinderen met NF1 hebben gliomen van de visuele banen (OPG) als men hen met MRI onderzoekt; slechts de helft daarvan is symptomatisch. Als nauwkeurig oogheelkundig onderzoek geen afwijkingen toont en er geen endocrinologische stoornissen zijn, is aanvullend beeldvormend onderzoek niet nodig. *Routinematig screenen door middel van MRI is niet zinvol bij kinderen zonder klinische verschijnselen.*

Symptomatische OPG ontstaan vooral op jonge leeftijd (meestal vóór 6 jaar).

Verschijnselen kunnen zijn: scheelzien, een verminderde visus, gestoord kleurenzien, afferent pupildefect, papilatrofie, en minder frequent: proptosis, hoofdpijn, braken, anorexie door disfunctie van de hypothalamus en pubertas praecox. 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. Ze kunnen dan onbehandeld blijven.

In de USA wordt door de "NF1 optic pathway glioma task force" aanbevolen kinderen jonger dan 6 jaar jaarlijks te onderzoeken op de mogelijke aanwezigheid van een opticus glioom door een oogarts met NF1-expertise. Gezien een latere studie is aan te bevelen dit uit te breiden tot 9 jaar.

Bij verdenking op een OPG is een MRI van hersenen en orbitae nodig vóór en ná contrasttoediening (gadolineum). Wordt een OPG gediagnosticeerd, dan worden controles aanbevolen (d.m.v. oogheelkundig onderzoek en MRI onderzoek) volgens tabel 3.

Als het OPG progressieve verschijnselen veroorzaakt, moet behandeling worden overwogen. Complicerende factor is dat na aanvankelijke progressie de groei weer spontaan tot stilstand kan komen. Zelfs spontane regressie is beschreven.

Waarschijnlijk is behandeling slechts bij een minderheid noodzakelijk. Radiotherapie kan veel complicaties geven: op cognitief en endocrien gebied en herseninfarct.

Chemotherapie kan een alternatief vormen voor die gevallen waarbij behandeling is aangewezen. Chirurgie komt in aanmerking bij lokalisatie in de n. opticus, wanneer er proptosis, pijn en volledige blindheid van het betreffende oog zijn.

Radiotherapie is gecontraïndiceerd bij kinderen met NF1 gezien het verhoogde risico op secundaire maligniteit na bestraling.

**Tabel 2*****Ophthalmologisch screening protocol voor het kind verdacht van NF1***

- 
1. Bij verdenking NF1: volledig oogheelkundig onderzoek
  2. Alle kinderen met NF1 < 10 jaar: jaarlijks volledig oogheelkundig onderzoek<sup>1</sup>
  3. Follow-up schema kinderen met NF1 > 10 jaar:
 

Leeftijd	13 jaar	: kort oogheelkundig onderzoek <sup>2</sup>
Leeftijd	16 jaar	: volledig oogheelkundig onderzoek
  4. Wanneer patiënt symptomen vertoont suspect voor een opticus glioom dient altijd een volledig oogheelkundig onderzoek te worden verricht, alsmede MRI hersenen en orbitae
- 

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

<sup>2</sup> Kort oogheelkundig onderzoek: visusbepaling, kleurenzien, spleetlamponderzoek, pupilreflexen en funduscopie.

**Tabel 3*****Ophthalmologisch follow-up protocol voor kinderen met NF1 en een opticus glioom***


---

Tijd na diagnose	Oogheelkundig onderzoek <sup>1</sup>	MRI
1e jaar	3 maandelijks	6 maandelijks
2e jaar	6 maandelijks	9-12 maandelijks
> 2 jaar <sup>2</sup>	jaarlijks	jaarlijks

---

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

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

Andere ophthalmologische afwijkingen bij NF1 zijn: cornea afwijkingen, glaucoom, afwijkingen van de chorioidea, strabismus, myopie, specifieke botlaesies van de orbitae, hypertelorisme en congenitale ptosis (4-9%).

Ptosis kan ook een gevolg zijn van een oog-orbita lokalisatie van een plexiform neurofibroom; hierdoor kunnen visuele problemen optreden, waarvoor oogonderzoek nodig is en overleg tussen oogarts en plastische chirurg over behandeling. Ook scheelzien is bij NF1 een reden voor oogheelkundig en orthoptisch onderzoek, aangezien het de presentatie van een opticusglioom kan zijn.

### **Advies 5**

Daar de meeste symptomatische OPG's vóór het 9e jaar optreden bij kinderen met NF1 is bij hen uitgebreid oogheelkundig onderzoek jaarlijks nodig tot 9 jaar om symptomen op te sporen. Routinematig screenen op OPG met een MRI is niet zinvol bij kinderen zonder klinische verschijnselen. Bij klinische verdenking op een OPG zal MRI onderzoek van de hersenen en orbitae vóór en na gadolineum plaatsvinden. Wanneer een OPG wordt vastgesteld dient follow-up plaats te vinden volgens consensus. Bij een progressief OPG moet zeer zorgvuldig worden overwogen of behandeling is geïndiceerd. Slechts bij een minderheid van de kinderen met NF1 bestaat hiertoe een noodzaak. Radiotherapie is gecontraïndiceerd i.v.m. verhoogd risico op secundaire maligniteiten.

### **c. Orthopedische afwijkingen**

*Congenitale antero-laterale bowing* van de pijpbeenderen bij NF1-patiënten vraagt behandeling door een orthopeed met NF1-expertise. Het doel is het voorkómen van een pseudo-arthrose. Goede resultaten worden behaald door middel van een corticale spongiosa plastiek.

Naast sphenoid dysplasie en congenitale bowing kunnen ook afwijkingen aan de wervelkolom gezien worden, zoals anterieure en posterieure scalloping en/of foraminaverwijding. Deze kunnen het gevolg zijn van usurering ten gevolge van een intraspinale tumor. Het kan echter ook een vorm van mesodermale dysplasie betreffen, eventueel gecombineerd met durale ectasieën. Een dysplasie kan een ernstige scoliose veroorzaken.

*Een dysplastische cervicale wervelkolom* kan aanleiding geven tot een atlantoaxiale dislocatie en instabiliteit. Hiermee dient rekening gehouden te worden bij eventuele operaties in verband met mogelijke complicaties ten gevolge van intubatie. Bij alle NF1-patiënten zijn preoperatief röntgenfoto's nodig van de halswervels in twee richtingen. Als er afwijkingen zijn zal men een flexie-extensie opname maken. Een abnormale mobiliteit tussen C1 en C2 kan indicatie zijn tot intubatie onder fixatie van de hals of op geleide van een fiberscoop. Locale anesthesie verdient de voorkeur wanneer mogelijk.

*Een idiopathische en een dystrofische scoliose* komen voor bij NF1. De dystrofische bocht is kort en scherp, beslaat vier tot zes segmenten en vertoont ernstige rotatie. Röntgenologisch worden wijde foramina en scalloping van de wervels gezien en soms neurofibromen. Deze vorm is zeer progressief en heeft een slechte prognose.

*Hemihypertrofie/gigantisme* kan elk deel van het lichaam betreffen en 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 misvorming leiden.

### **Advies 6**

- Bij congenitale bowing van lange pijpbeenderen bij een zuigeling is onderzoek nodig naar andere kenmerken van NF1 en dient de familieanamnese over NF1 te worden gevraagd.
- Vroege orthopedisch-chirurgische therapie is nodig ter voorkoming van pseudo-arthrose.
- Scoliose bij kinderen met NF1 is soms progressief, vooral de dystrofische vorm, en

dient zeer nauwlettend gecontroleerd te worden.

- Preoperatief dient bij NF1-patiënten met cervicale dysplasieën een flexie-extensiefoto gemaakt te worden. Instabiliteit is een indicatie voor intubatie onder fixatie van de hals of op geleide van een fiberscoop. Lokale anesthesie verdient de voorkeur wanneer mogelijk.
- Radiodiagnostiek dient alleen op indicatie te worden verricht, uitgezonderd preoperatieve halswervelfoto's in 2 richtingen.

#### **d. Neurologische verschijnselen**

*Leer- en gedragsproblemen:* ongeveer 30-65% van de kinderen met NF1 heeft leer- en/of gedragsproblemen en is aangewezen op speciaal onderwijs. De leerproblemen betreffen voornamelijk de visueelruimtelijke oriëntatie. Blijken er op school leer- of gedragsproblemen te zijn dan is het zinvol om een kind met NF1 (neuro)psychologisch te testen.

*Motorische problemen* zijn eveneens frequent: vooral een houterige en onhandige grove motoriek, maar ook een onhandige fijne motoriek komt vaak voor.

*Spraakstoornissen* komen voor bij 30% tot 40% van de patiënten. Karakteristiek zijn de hypernasaliteit, verminderde snelheid, afwijkende intonatie, monotonie, tremor en niet variërend volume.

*ADHD:* de gedragsstoornissen vertonen kenmerken van het "attention deficit hyperactivity disorder". Behandeling met Ritalin (methylfenidaat) is bij een deel van deze kinderen zeer effectief. Soms is doorverwijzing naar de kinderpsychiater nodig.

*Mentale retardatie* is minder frequent dan de leerproblemen maar is bij 4-8% van de NF1-patiënten aanwezig.

*Hoofdpijn* komt veel voor; de oorzaak is veelal onbekend. Soms is er hypertensie.

*Aqueductstenose met hydrocephalus* komt voor bij een gering percentage van NF1-patiënten. Hoofdpijn en visusklachten worden in dit verband verklaard door een verhoogde intracranieële druk.

*Epilepsie* komt bij NF1 iets vaker voor dan bij de doorsnee bevolking. Structurele afwijkingen in de hersenen zijn echter zelden een verklaring.

*Cerebrovasculaire accidenten* kunnen ontstaan door vaatocclusie of als complicatie van hypertensief vaatlijden. Het is een veel voorkomende complicatie na bestraling van een OPG.

*Hersentumoren* zoals het astrocytoom komen vaker bij NF1-patiënten voor dan in de doorsnee bevolking. De hersenstam is de meest voorkomende locatie van een tumor na de n. opticus en het chiasma (OPG). Astrocytomen van de hersenstam hebben, evenals het OPG, bij kinderen met NF1 veelal een gunstiger beloop dan bij kinderen zonder NF1. Evenals bij het OPG is het vaak een pilocytair astrocytoom. Kinderen met hersentumoren buiten het visuele systeem en buiten de stam zijn gemiddeld ouder dan kinderen met een OPG en hersenstamtumor. De maligniteitsgraad is veel meer variabel en daardoor de overleving eveneens.

#### **Advies 7**

Leer-, motorische-, spraak- en gedragsproblemen komen vaak voor bij NF1-patiënten en zijn zeer divers. Het is zinvol een kind met leer- of gedragsproblemen (neuro)psycholo-

gisch te testen.

Verschillende andere neurologische problemen komen eveneens verhoogd voor bij kinderen met NF1, waaronder hersentumoren.

#### **e. Unidentified Bright Objects (UBO's)**

Op T2-gewogen MRI opnames van de hersenen worden in 60-70% van kinderen met NF1 hyperintense laesies gezien in de basale gangliën, thalamus, het cerebellum, de hersenstam of in de subcorticale witte stof. De laesies zijn scherp afgrensbaar, kleuren niet aan na contrasttoediening, nemen geen ruimte in en zijn niet omgeven door oedeem. Ze presenteren zich gemiddeld op 7-jarige leeftijd en verdwijnen bij het ouder worden. Een duidelijke relatie met klinische verschijnselen zoals bijvoorbeeld leerproblematiek, kon niet met zekerheid aangetoond worden. Deze laesies worden Unidentified Bright Objects (UBO's) genoemd. Histologisch bestaan deze gebieden uit spongiotische veranderingen, vacuolisatie en hyperplastische gliaproliferatie. UBO's hebben geen klinische consequenties. Follow-up MRI-onderzoek is niet nodig.

#### **Advies 8**

UBO's hebben geen klinische consequenties, follow-up MRI-onderzoek is niet noodzakelijk.

#### **f. Endocriene afwijkingen**

Endocriene stoornissen komen in 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 frequente endocrinopathie gevolgd door *groeihormoondeficiëntie*. Endocriene afwijkingen ziet men vaker bij jongens met NF1.

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

Groeihormoondeficiëntie werd bij 2,5% van de kinderen met NF1 vastgesteld in vergelijking met 0.03% in de doorsnee bevolking. Bij een aangetoonde groeihormoondeficiëntie vindt suppletie plaats met groeihormoon. In fysiologische dosering is geen groeipotentiërend effect op neurofibromen bekend.

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

#### **Advies 9**

Bij NF1 kan de kinderarts een bijdrage aan tijdige diagnostiek van endocriene complicaties leveren door een nauwkeurige lengtemeting, het vaststellen van de puberteitsstadia inclusief het testikelvolume. Een naar boven afbuigende groeicurve kan

op pubertas praecox wijzen; dan zal de skeletleeftijd bepaald kunnen worden. Een naar boven afbuigende lengte met voorlopende skeletleeftijd en optreden van secundaire geslachtskenmerken is reden voor een LHRH-test om een centrale pubertas praecox vast te stellen. Tevens een MRI hersenen en orbitae met vraagstelling:

opticus/chiasmaglooom.

Bij regelmatige lengtemeting zal een afbuiging van de groeicurve naar beneden, in combinatie met een achterlopende skeletleeftijd, snel tot groeihormoontesten moeten leiden.

Als bij regelmatige tensiecontrole een hypertensie wordt vastgesteld is er een indicatie voor VMA-bepaling in 24-uurs urine en een buikecho. Bij hypertensie preoperatief moet een feochromocytoom worden uitgesloten.

### **g. Maligniteiten**

Recent werd een extra kans van 8-13% op het bevolkingsrisico van 20% op een life-time kans op maligniteiten gevonden bij NF1 (exclusief gliomen van het visuele systeem). Behalve maligne perifere zenuwschede tumoren (synoniemen: MPNST, neurofibrosarcoom, maligne schwannoom) die kunnen ontstaan in preëxistente plexiforme neurofibromen, worden ook astrocytomen, juveniele myelo monocyttaire leukemie (JMML) (bij NF1 mogelijk geassocieerd met juveniele xanthogranulomata), rhabdomyosarcoom, adenocarcinoom van de ampul van Vater en andere duodenale en colontumoren geassocieerd met NF1. Secundaire tumoren ontwikkelen zich in maar liefst 21% van de NF1-patiënten met een primaire maligniteit, vergeleken met 4% van de doorsnee bevolking.

#### **Advies 10**

Hoewel de kans op een maligniteit verhoogd is bij NF1-patiënten is screening op maligniteiten niet zinvol. Daarnaast kunnen histologisch goedaardige tumoren door hun lokalisatie uiterst riskant zijn voor NF1-patiënten (bijv. plexiforme neurofibromen in hoofd-halsgebied, spinale neurofibromen enz). De kans op een secundaire tumor bij NF1-patiënten is sterk verhoogd t.o.v. de doorsnee bevolking, extra waakzaamheid is daarom geboden bij patiënten met NF1 en een doorgemaakte maligniteit.

### **h. Vasculaire problemen**

Verschillende (cardio)vasculaire problemen en anomalieën zijn beschreven bij NF1. Bekend zijn de arteria renalis stenose ten gevolge van fibromusculaire dysplasie, zich uitend in hypertensie, en de pulmonalis stenose bij het Watson fenotype (café-au-lait vlekken, mentale retardatie en pulmonalis stenose). Een herseninfarct na bestraling van een OPG is een bekende complicatie.

#### **Advies 11**

Verschillende (cardio)vasculaire problemen en anomalieën maken deel uit van het NF1-fenotype. Bij hypertensie moet gedacht worden aan zowel een feochromocytoom als een arteria renalis stenose.

## VI Schema onderzoek bij presentatie en follow-up

**Tabel 4.**  
**Aandachtsgebieden van verschillende specialisten betrokken bij NF1**

specialist*	verrichtingen/aanvragen aandachtsgebieden	
kinderarts	anamnese lichamelijk onderzoek	groei (lengte, gewicht, schedelomtrek) psychomotore ontwikkeling (incl.spraak/taal ontwikkeling) deformiteiten rug/thorax puberteitsstadia (+testikelvolume) interne afwijkingen (bloeddruk) verwijzing Klinisch Genetisch Centrum patiëntenvereniging/informatiemateriaal verwijzing ontwikkelingsonderzoek (logopedist, fysiotherapeut, revalidatiearts etc.)
kinderneuroloog	anamnese lichamelijk onderzoek	psychomotore ontwikkeling (incl.spraak/taal ontwikkeling) neurologische uitvals- en prikkelingsverschijnselen hoofdpijn verwijzing neuropsycholoog
oogarts	anamnese ophthalmologisch onderzoek	visus kleurenzien oogbolmotoriek pupilreflexen refractie afwijkingen fundoscopie (direct, indirect) spleetlamponderzoek
dermatoloog	anamnese lichamelijk onderzoek	huidafwijkingen (diagnostische criteria) pseudoatrofische maculae xanthogranulomata
psycholoog	(neuro)psychologisch onderzoek	leer- en gedragsproblemen
klinisch geneticus	(familie)anamnese lichamelijk onderzoek	erfelijksadvies DNA onderzoek voor mutatie analyse: -bevestiging klinische diagnose -uitsluiten van diagnose in familiale NF1 -presymptomatische en event. prenatale diagnostiek
radioloog	onderzoek alléén op indicatie	

\* andere specialisten/paramedici kunnen worden geconsulteerd wanneer nodig

## **VII Erfelijkheidsonderzoek**

### **a. Klinisch geneticus**

Wanneer de patiënt of zijn familieleden erfelijkheidsadvies wensen, kan verwezen worden naar een Klinisch Genetisch Centrum in de omgeving.

Bij het eerste gesprek zullen de vragen binnen de familie ter sprake komen, zoals de voor- en nadelen van diagnosestelling. Iedere familie zal een keuze kunnen maken.

Diagnostiek van familieleden (zoals ouders/siblings) van NF1-patiënten vraagt bij voorkeur specialistisch onderzoek door een dermatoloog en oogarts met NF1-expertise. Indien bijv. de ouders van een patiënt met een schijnbaar sporadische NF1 géén huid- of oogverschijnselen van NF1 tonen, is de kans op de aandoening voor hun eventueel volgend kind gering. Deze is echter hoger dan het normale risico aangezien er sprake kan zijn van een kiemcelmozaïek bij één van de ouders. Er zijn verschillende kiemcel en somatische mozaïeken (populaties cellen met een verschillend genotype) beschreven bij (ouders) van NF1-patiënten. In dat geval heeft een volgend kind óók een risico op NF1.

### **Advies 12**

Lichamelijk onderzoek door dermatoloog en oogarts met NF1-expertise kan de diagnose NF1 bevestigen of onwaarschijnlijk maken. Een kiemcelmozaïek kan echter niet worden uitgesloten. Indien een ouder van een NF1-patiënt zelf verschijnselen toont, is de kans op herhaling bij een volgend kind 50% (1:2).

### **b. Moleculair genetisch onderzoek**

Het NF1-gen (de erfelijke eigenschap die veranderd is bij NF1-patiënten) ligt op het 17<sup>e</sup> chromosoom, gebied 17q11.2.

Het gen is geïdentificeerd en mutatieanalyse is mogelijk. Het gen is zeer groot en heeft een hoge mutatiefrequentie.

Het NF1-gen is verdeeld over 61 exonen (coderende gedeelten). Het eiwit, neurofibromine, bestaat uit 2818 aminozuren en heeft een geschat molecuulgewicht van 327kDa.

Met de huidige technologie kan bij ongeveer 90% van de klinisch zekere NF1-patiënten de mutatie in het NF1-gen geïdentificeerd worden. De mutaties liggen verspreid over het gen, zodat er geen sprake is van een "hot spot", en een groot deel van de families heeft een zogenaamde "privé"-mutatie die in geen enkele andere familie voorkomt. Het type mutatie is niet informatief voor het ziekteverloop. Echter verlies (deletie) van het gehele gen lijkt vaker geassocieerd met een ernstiger fenotype (mentale retardatie, dysmorphieën, hartafwijkingen, multipale neurofibromen op jonge leeftijd).

DNA-diagnostiek wordt meestal door de kinderarts of klinisch geneticus aangevraagd, en wordt uitgevoerd door het DNA-diagnostiek laboratorium van de

afdeling Klinische Genetica in Rotterdam (mutatieanalyse). Bloed van zowel de patiënt als de (wel of niet aangedane) ouders is gewenst.

Indicaties voor DNA-onderzoek:

1. Bij NF1-(index)patiënt ten behoeve van door naaste familieleden gewenst dragerschapsonderzoek.
2. Gewenst dragerschapsonderzoek bij een individu met genetisch verhoogd risico (bij kinderen: alleen op medische indicatie)
3. Bij twijfel aan diagnose NF1
4. Wens tot prenatale diagnostiek voor een (toekomstige) zwangerschap. De mogelijkheid van prenatale diagnostiek moet bekend zijn vóór een zwangerschap ontstaan is: prenatale diagnostiek is alleen mogelijk in families waarin koppelingsonderzoek informatief is of de mutatie bekend is. Bovendien is erfelijkheidsadvies gewenst om met de ouders de verschillende opties te bespreken. Eén van de opties is PGD (Pre-implantatie Genetische Diagnostiek); deze techniek wordt alleen in Maastricht toegepast waarnaar verwijzing via eigen klinisch geneticus.

### **Advies 13**

Mutatieanalyse van het NF1-gen detecteert bij ongeveer 90% van de klinisch zekere NF1-patiënten de pathogene mutatie. Er zijn weinig associaties tussen het type mutatie en het ziekteverloop. Indicaties voor DNA-onderzoek zijn: (twijfel) diagnose, dragerschapsonderzoek, presymptomatische of prenatale diagnostiek. Wanneer prenatale diagnostiek gewenst is, moet vóór de zwangerschap de genmutatie binnen de familie vastgesteld zijn.

### **VIII Pathofysiologie.**

Neurofibromine is een Ras-GTPase activerend eiwit, waardoor het de activiteit van het eiwit Ras indirect kan remmen; geactiveerd Ras veroorzaakt proliferatie van cellen. Hierdoor is NF1 een tumorsuppressor en speelt het een belangrijke rol in de controle van celgroei en celdifferentiatie.

Aangezien NF1 een dominant ziektebeeld is, hebben NF1-patiënten constitutioneel één allel met een mutatie en één normaal (wild type) allel. Wanneer door een (somatische) mutatie ook het normale allel uitgeschakeld wordt zal tumorgroei optreden.

De verhoogde Ras-activiteit speelt ook een rol bij de leerproblemen. Door onderzoek met muizen met een heterozygote deletie van neurofibromine, die model staan voor de cognitieve problemen bij NF1-patiënten, is gebleken dat deze leerproblemen worden veroorzaakt door een verhoogde activiteit van Ras in inhibitorische interneuronen, waardoor de neuronale plasticiteit is verstoord. Op termijn zullen deze inzichten leiden tot medicamenteuze behandelings-

mogelijkheden.

De pathofysiologie van de overige non-tumoreuze verschijnselen is vooralsnog onbekend.

## ***IX De patiëntenvereniging en informatiemateriaal***

De NF Vereniging Nederland (NFVN) is opgericht ten behoeve van Neurofibromatosis-patiënten (NF) (zowel type 1 als type 2), familieleden en betrokkenen.

De NFVN stelt zich onder meer tot doel:

1. Kennis verspreiding over NF door gerichte informatie aan patiënten en hulpverleners.
2. Het met elkaar in contact brengen van patiënten (ook jongeren).
3. Financiële ondersteuning van medisch en moleculair genetisch onderzoek naar NF.
4. Kwaliteitsverbetering van de leefomstandigheden van NF-patiënten.

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

### ***Advies 14***

De patiëntenvereniging (NFVN) beschikt over voorlichtingsmateriaal en verzorgt regelmatig een bulletin voor leden.

## ***X Adviezen***

### ***Advies 1***

Diagnosestelling en follow-up van NF1-patiënten is van belang aangezien NF1 een frequente en complexe erfelijke aandoening is met een zeer variabel verloop, ook binnen één zelfde familie. Een multidisciplinaire aanpak (kinderarts, kinderneuroloog, oogarts, dermatoloog, geneticus) wordt aanbevolen daar complicaties zich in alle orgaansystemen kunnen voordoen.

### ***Advies 2***

Diagnose is mogelijk op grond van twee of meer diagnostische criteria. In de meeste gevallen is diagnose mogelijk vóór het zesde jaar.

### ***Advies 3***

Wanneer een kind jonger dan zes jaar 6 of meer café-au-lait vlekken heeft en tevens een kleine gestalte, macrocefalie, hypertelorisme en/of thorax afwijkingen, en motorische, leer-, spraak- of gedragsafwijkingen vertoont dan is de diagnose NF1 zeer waarschijnlijk.



#### Advies 4

Plexiforme neurofibromen zijn een frequente complicatie van NF1. Snelle groei, pijn en uitvalsverschijnselen kunnen duiden op maligne ontaarding. MRI onderzoek is essentieel voor vaststellen van uitbreiding en verloop van het neurofibroom. Chirurgische verwijdering is complex wegens groei in aangrenzende structuren en vraagt bijna steeds multidisciplinair overleg.

#### Advies 5

Daar de meeste symptomatische OPG's vóór het 9e jaar optreden bij kinderen met NF1 is bij hen uitgebreid oogheelkundig onderzoek jaarlijks nodig tot 9 jaar om symptomen op te sporen. Routinematig screenen op OPG met een MRI is niet zinvol bij kinderen zonder klinische verschijnselen. Bij klinische verdenking op een OPG zal MRI onderzoek van de hersenen vóór en na gadolinium plaatsvinden. Wanneer een OPG wordt vastgesteld dient follow-up plaats te vinden volgens consensus. Bij een progressief OPG moet zeer zorgvuldig worden overwogen of behandeling is geïndiceerd. Slechts bij een minderheid van de kinderen bestaat hiertoe een noodzaak.

Radiotherapie is gecontraïndiceerd i.v.m. verhoogd risico op secundaire maligniteiten.

#### Advies 6

- Bij congenitale bowing van lange pijpbeenderen bij een zuigeling is onderzoek nodig naar andere kenmerken van NF1 en dient de familie anamnese over NF1 te worden gevraagd.
- Vroege orthopedisch-chirurgische therapie is nodig ter voorkoming van pseudo-arthrose.
- Scoliose bij kinderen met NF1 is soms progressief, vooral de dystrofische vorm, en dient zeer nauwlettend gecontroleerd te worden.
- Preoperatief dient bij NF1-patiënten met cervicale dysplasieën een flexie-extensiefoto gemaakt te worden. Instabiliteit is een indicatie voor intubatie onder fixatie van de hals of op geleide van een fiberscoop. Lokale anesthesie verdient de voorkeur wanneer mogelijk.
- Radiodiagnostiek dient alleen op indicatie te worden verricht, uitgezonderd preoperatieve halswervelfoto's in 2 richtingen.

#### Advies 7

Leer-, motorische-, spraak- en gedragsproblemen komen vaak voor bij NF1-patiënten en zijn zeer divers. Het is zinvol een kind met leer- of gedragsproblemen (neuro)psychologisch te laten testen.

Verskillende andere neurologische problemen komen eveneens verhoogd voor bij NF1, waaronder hersentumoren.

#### Advies 8

UBO's hebben geen klinische consequenties, follow-up MRI-onderzoek is niet noodzakelijk.

#### Advies 9

Bij NF1 kan de kinderarts een bijdrage aan tijdige diagnostiek van endocriene complicaties leveren door een nauwkeurige lengtemeting, het vaststellen van de puberteitsstadia inclusief het testikelvolume. Een naar boven afbuigende groeicurve kan op pubertas praecox wijzen; dan zal de skeletleeftijd bepaald kunnen worden. Een naar boven afbuigende lengte met voorlopende skeletleeftijd en optreden van secundaire geslachtskenmerken is reden voor een LHRH-test om een centrale pubertas praecox vast te stellen. Tevens een MRI hersenen en orbitae met vraagstelling: opticus/chiasmaglioom.

Bij regelmatige lengtemeting zal een afbuiging van de groeicurve naar beneden, in combinatie met een achterlopende skeletleeftijd, snel tot groeihormoon testen moeten leiden.

Als bij regelmatige tensiecontrole een hypertensie wordt vastgesteld is er een indicatie voor VMA bepaling in 24-uurs urine en een buikecho. Bij hypertensie preoperatief moet een feochromocytoom worden uitgesloten.

#### Advies 10

Hoewel de kans op een maligniteit verhoogd is bij NF1-patiënten is screening op maligniteiten niet zinvol. Daarnaast kunnen histologisch goedaardige tumoren door hun lokalisatie uiterst riskant zijn voor NF1-patiënten (bv. plexiforme neurofibromen in hoofd-halsgebied spinale neurofibromen enz). De kans op een secundaire tumor bij NF1-patiënten is sterk verhoogd t.o.v. de doorsnee bevolking, extra waakzaamheid is daarom geboden bij patiënten met NF1 en een doorgemaakte maligniteit.

#### Advies 11

Verschillende (cardio)vasculaire problemen en anomalieën maken deel uit van het NF1 fenotype. Bij hypertensie moet gedacht worden aan zowel een feochromocytoom als een arteria renalis stenose.

#### Advies 12

Lichamelijk onderzoek door dermatoloog en oogarts met NF1-expertise kan de diagnose NF1 bevestigen of onwaarschijnlijk maken. Een kiemcelmozaïek kan echter niet worden uitgesloten. Indien een ouder van een NF1-patiënt zelf verschijnselen toont, is de kans op herhaling bij een volgend kind 50% (1:2).

#### Advies 13

Mutatieanalyse van het NF1-gen detecteert bij ongeveer 90% van de klinisch zekere NF1-patienten de pathogene mutatie. Er zijn weinig associaties tussen het type mutatie en het ziekteverloop. Indicaties voor DNA-onderzoek zijn: (twijfel) diagnose, dragerschapsonderzoek, presymptomatische of prenatale diagnostiek. Wanneer prenatale diagnostiek gewenst is, moet vóór de zwangerschap de genmutatie binnen de familie vastgesteld zijn.

#### Advies 14

De patiëntenvereniging (NFVN) beschikt over voorlichtingsmateriaal en verzorgt

regelmatig een bulletin voor leden.

**XI. Aanbevolen monografieën en overzichtsartikelen:**

1. Astrup J. Natural history and clinical management of optic pathway glioma. *Br J Neurosurg* 2003; 17(4):327-35.
2. Cnossen MH. Neurofibromatosis Type I: a clinical and molecular genetic study. Proefschrift Erasmus Universiteit Rotterdam 1997.
3. Emanuel PD. Juvenile myelomonocytic leukemia. *Curr Hematol Rep* 2004; 3(3): 203-9.
4. Evans GR et al. Malignant peripheral nerve sheath tumours in Neurofibromatosis 1. *J Medical Genetics* 2002; 39:311-4.
5. Ferner RE. Neurofibromatosis 1. *European Journal of Human Genetics* 2006;1-8.
6. Guillamo JS, Creange A, Wolkenstein P et al. Prognostic factors of CNS tumours in Neurofibromatosis 1 (NF1): a retrospective study of 104 patients. *Brain* 2003; 126:152-60.
7. Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC, et al. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of Neurofibromatosis type 1 and Neurofibromatosis type 2. *JAMA* 1997;278:51-7.
8. Howell SJ, Wilton P, et al. Growth hormone replacement and the risk of malignancy in children with neurofibromatosis. *J Pediatr* 1998; 133(2):201-5.
9. Howell SJ, Wilton P, et al. Growth hormone and neurofibromatosis. *Horm Res* 2000; 53 suppl 1:70-6.
10. Kandt RS. Tuberous sclerosis complex and neurofibromatosis type 1: the two most common neurocutaneous diseases. *Neurol Clin* 2003; 21:983-1004.
11. Listernick R, Louis DN, Packer RJ, Gutmann DH. Optic pathway gliomas in children with Neurofibromatosis 1: consensus statement from the NF1 Optic Pathway Glioma Task Force. *Ann Neurol* 1997;41:143-9.
12. Molloy PT, Bilaniuk LT, Vaughan SN, et al. Brainstem tumors in patients with neurofibromatosis type 1: a distinct clinical entity. *Neurology* 1995; 45:1897-902.
13. North KN, Riccardi V, Samango-Sprouse C, et al. Cognitive function and academic performance in Neurofibromatosis. 1: consensus statement from the NF1 Cognitive Disorders Task Force. *Neurology* 1997;48:1121-7.
14. North K. Neurofibromatosis type 1 in childhood. London. Mac Keith Press, 1997.
15. Obringer AC, Meadows AT, Zackai EH. The diagnosis of Neurofibromatosis-1 in the child under the age of 6 years. *Am J Dis Child* 1989; 143:717-9.
16. Overweg-Plandsoen WC, Weersink RG, Sillevius Smitt JH, Fleury P, van Asperen CJ. Neurofibromatosis type 1: een overzicht van 196 patiënten *Ned Tijdschr Geneesk* 1997; 141:624-9.
17. Packer RJ, Rosser T. Therapy for plexiform neurofibromas in children with NF1: an overview. *J Child Neurol* 2002; 17(8):638-41.

18. Parsa CM, Hoyt CS, Lesser RL, et al. Spontaneous regression of optic gliomas. Arch Ophthalmol 2001; 119:516-529.
19. Pollack IF, Shultz B, Mulvihill JJ. The management of brainstem gliomas in patients with neurofibromatosis 1. Neurology 1996; 46:1652-60.
20. Ricardi VM. Neurofibromatosis. Phenotype. Natural history and pathogenesis, 2nd edition. Baltimore and London. The John Hopkins University Press, 1992.
21. Sharif S, Ferner R, Birch JM, Gillespie JE, Gattamaneni HR, Baser ME and Evans DGR. Second primary tumors in neurofibromatosis 1. Patients treated for optic glioma: substantial risks after radiotherapy. J Clin Oncol 2006;24:2570-2575.
22. Theos A and Korf BR. Pathophysiology of neurofibromatosis Type 1. Review. Ann Intern Med. 2006;144:842-849.
23. Ward B, Gutmann DH. Neurofibromatosis 1: From lab bench to clinic, review article. Pediatr. Neurol 2005; 32:221-8.

## ***XII. Adressen***

Patiëntenvereniging NFVN  
 Postbus 53386  
 2505 AJ Den Haag  
 website: [www.neurofibromatose.nl](http://www.neurofibromatose.nl)  
 e-mail: info@neurofibromatose.nl

## **Contactpersonen NF in academische ziekenhuizen**

- Amsterdam  
 Klinische Genetica AMC  
 Dr. J.M. Cobben, klinisch geneticus  
 Meibergdreef 15, 1105 AZ  
 telefoon 020 – 5665110/5665281  
  
 Klinische Genetica AZVU  
 Dr. F.H. Menko, klinisch geneticus  
 De Boelelaan 1117, 1081 HV  
 telefoon: 020 - 4440150
- Groningen  
 Afdeling Genetica Universitair Medisch Centrum Groningen  
 Dr. A.J.van Essen, klinisch geneticus  
 postbus 30.001, 9700 RB Groningen  
 tel 050-3617229.

Prof.Dr. O.F. Brouwer, kinderneuroloog  
Beatrixkliniek AZG  
Hanzeplein 1, 9713 GZ  
telefoon: 050-3616161

- Leiden  
Klinische Genetica LUMC  
Mw. P. Helderma-van der Enden, klinisch geneticus  
Albinusdreef 2, 2333 ZA  
telefoon: 071 – 5268033

Mw. Dr. W.C.G. Overweg-Plandsoen, kinderneuroloog  
LUMC  
Albinusdreef 2, 2333 ZA  
telefoon: 071-5269111

- Maastricht  
Klinische Genetica AZM  
Mw. Prof. Dr. C.T.R.M. Schrande-Stumpel, klinisch geneticus  
P. de Bijelaan 25, 6229 HX  
telefoon 043 - 3876543

- Nijmegen  
Klinische Genetica AZN  
Mw. Dr. C.J.A.M. van der Burgt, klinisch geneticus  
G. Grootplein 10, 6525 GA  
telefoon 024 - 3613946

- Rotterdam (voor kinderen)  
Erasmus MC - Sophia Kinderziekenhuis  
Mw. A. de Goede-Bolder, kinderarts  
Dr. Molewaterplein 60, 3015 GJ  
telefoon: 010 – 4636363 / 4636149

Rotterdam (voor volwassenen)  
Erasmus MC – Daniel den Hoed Kliniek  
Afdeling Neurologie  
W. Taal, neuroloog  
Groene Hilledijk 301, 3075 EA  
telefoon: 010-4391911

Rotterdam  
Erasmus MC  
Afdeling Klinische Genetica  
Mw. Y. van Bever  
Mw. Dr. D. Majoor-Krakauer  
Mw. Dr. A. Wagner  
Westzeedijk 112, 3016 AH  
telefoon: 010 - 4087215

- Utrecht  
UMCU - Wilhelmina Kinderziekenhuis  
Afdeling Klinische Genetica  
J.J. van der Smagt, klinisch geneticus  
Lundlaan 6, 3584 EA  
telefoon: 030 - 2503800

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

- Rotterdam  
Mw. Dr. Ir. A.M.W. van den Ouweland  
Afd. Klinische Genetica  
Erasmus MC  
Dr. Molewaterplein 50, 3015 GE  
telefoon: 010 – 4087197

Met bijdragen en medewerking van:

Dr. M.H. Crossen<sup>1</sup>, kinderarts, H. Stroink<sup>4</sup>, Dr. C.E. Catsman-Berrevoets<sup>1</sup>,  
kinderneurologen, A.T.J.M. Helderma-van den Enden<sup>3</sup>, klinisch geneticus, Dr.  
Ir. A. van den Ouweland<sup>2</sup>, klinisch moleculair geneticus, Prof. Dr. A.P. Oranje<sup>1</sup>,  
kinderdermatoloog.

<sup>1</sup>Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam

<sup>2</sup>Erasmus MC, Rotterdam

<sup>3</sup>Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

<sup>4</sup>St. Elisabeth Ziekenhuis en Tweesteden Ziekenhuis, Tilburg