



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Neurofibromatosis type I: een overzicht van 196 patienten

Plandsoen, W.C.G.; [Overweg-Plandsoen W.C.G.], [Unknown]; Weersink, R.G.M.; Fleury, P.; van Asperen, C.J.

Publication date
1997

Published in
Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Plandsoen, W. C. G., [Overweg-Plandsoen W.C.G.], U., Weersink, R. G. M., Fleury, P., & van Asperen, C. J. (1997). Neurofibromatosis type I: een overzicht van 196 patienten. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 141(13), 624-629.

General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

Neurofibromatosis type 1: een overzicht van 196 patiënten

W.C.G.OVERWEG-PLANDSOEN, R.G.M.WEERSINK, J.H.SILLEVIS SMITT, P.FLEURY† EN C.J.VAN ASPEREN

Neurofibromatosis type 1 (NF1), ook wel ziekte van Von Recklinghausen genoemd, is één van de meest voorkomende autosomaal dominant overervende aandoeningen, met een frequentie van 1:3000. De karakteristiekste kenmerken van NF1 zijn de multipale café-au-laitvlekken, neurofibromen en Lisch-noduli (irishamartomen). De klinische diagnose 'NF1' wordt met zekerheid gesteld als bij een persoon tenminste aan 2 van de 7 karakteristieke criteria voldaan wordt, zoals weergegeven in tabel 1.¹

Eerder werd in dit tijdschrift een artikel gewijd aan de genetische en klinische aspecten van de aandoening.² Wij beschrijven de gedocumenteerde follow-up van de tot heden grootste groep Nederlandse NF1-patiënten. Tevens geven wij voor de medicus practicus richtlijnen voor de follow-up van patiënten met deze relatief veel voorkomende, maar in de praktijk weinig bekende aandoening.

NF1 toont een volledige penetrantie (alle patiënten met het genotype vertonen de afwijkingen) en een zeer variabele inter- en intrafamiliaire expressie (de mate waarin de genetische afwijking tot uiting komt). De mutatiefrequentie is hoog, in 40-50% van de gevallen betreft het een spontane mutatie.^{3,4} De moleculair-genetische aspecten van NF1 en NF2 worden elders in dit tijdschrift besproken.⁵

In 1984 werd in het Academisch Medisch Centrum (AMC) te Amsterdam een multidisciplinaire werkgroep gestart voor patiënten met (vermoeden van) NF1. Deze werkgroep bestond uit een neuroloog/kinderneuroloog, dermatoloog, oogarts en een klinisch geneticus. In dit artikel geven wij een overzicht van de totale populatie van 450 personen die de werkgroep tussen begin 1985 en eind 1994 bezochten. Specifiek besteden wij aandacht aan de kenmerken en de complicaties van NF1 bij 196 patiënten bij wie de diagnose werd gesteld.

PATIËNTEN EN METHODEN

Patiënten. De peildatum voor dit retrospectieve onderzoek was 31 december 1994. In de onderzoeksperiode consulteerden in totaal 450 personen de werkgroep één of meerdere malen. Redenen van verwijzing naar de werkgroep waren bevestiging dan wel uitsluiting van de diagnose 'NF1', controle, erfelijkheidsvoorlichting of fa-

Zie ook de artikelen op bl. 620 en 639.

SAMENVATTING

Doel. Inventarisatie van kenmerken en complicaties bij alle patiënten met zekere diagnose 'neurofibromatosis type 1' (NF1) die werden onderzocht gedurende 10 jaar werkgroep Neurofibromatose.

Opzet. Retrospectief.

Plaats. Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.

Methode. Dermatologische, neurologische, oogheekundige, algemene en familiegegevens van 450 personen die de werkgroep bezochten in de periode 1985-1994 werden opgeslagen in een databestand. De follow-upgegevens van 196 personen met zekere diagnose 'NF1' werden nader bestudeerd.

Resultaten. De diagnose wordt op de kinderleeftijd veelal gesteld op basis van specifieke huidverschijnselen als > 6 café-au-laitmaculae (CAL) en 'freckling' en op specifieke oogheekundige verschijnselen zoals de aanwezigheid van 2 of meer Lisch-noduli. In de onderzoekspopulatie werden deze kenmerken respectievelijk bij 98% (CAL), 92% (freckling) en 93% (Lisch-noduli) gezien. De frequenties van bekende complicaties zoals het N.-opticus-/chiasma-opticumglijoom (10%), macrocefalie (36%), hydrocefalus (5%), mentale retardatie (14%), hersentumoren (5%), kyfoscoliose (13%), A.-renalistenose (0,5%) en neurofibrosarcoom (0,5%) waren vergelijkbaar met literatuurgegevens. De graad van ernst was op de kinderleeftijd gemiddeld iets lager dan op de volwassen leeftijd, hetgeen het progressieve beloop van de ziekte benadrukte.

Conclusie. Door dermatologisch en oogheekundig onderzoek kan veelal de diagnose 'NF1' worden gesteld. Bij een zekere diagnose 'NF1' op de kinderleeftijd wordt regelmatige (jaarlijks of 2-jaarlijks) controle geadviseerd in verband met de kans op een aantal ernstige complicaties zoals N.-opticus-/chiasma-opticumglijoom en scoliose. Bij volwassen NF1-patiënten hangt het af van de graad van ernst of, naast een jaarlijkse bloeddrukmeting, uitgebreidere follow-up al dan niet noodzakelijk is.

milieonderzoek. Verder werden patiënten met NF1 verwezen als er specifieke klachten bestonden waarvoor een nadere evaluatie noodzakelijk werd geacht.

Onderzoek. Patiënten met NF1, of bij wie NF1 vermoed werd, werden op één dagdeel door de verschillende werkgroepsleden onderzocht. Ouders van kinderen met NF1, of vermoeden hiervan, werden tenminste gezien door zowel oogarts als dermatoloog voor onderzoek naar symptomen die als diagnostisch criterium gelden voor NF1. Tevens vond een gesprek plaats met de klinisch geneticus waarbij de familieanamnese werd opgenomen. Hierbij ontvingen patiënten, of wanneer het kinderen betrof de ouders, ook uitvoerige voorlichting

Academisch Medisch Centrum, Postbus 22.700, 1100 DE Amsterdam.
Afd. Neurologie en Kindergeneeskunde: mw.dr.W.C.G.Overweg-Plandsoen en dr.P.Fleury†, kinderneurologen; mw.R.G.M.Weersink, arts.

Afd. Dermatologie: dr.J.H.Sillevis Smitt, dermatoloog.

Afd. Klinische Genetica: mw.C.J.van Asperen, klinisch geneticus.

Correspondentie-adres: mw.dr.W.C.G.Overweg-Plandsoen.

TABEL 1. Diagnostische criteria van neurofibromatose type 1 (NF1)¹

De klinische diagnose 'NF1' wordt met zekerheid gesteld als een persoon aan tenminste 2 van de volgende 7 karakteristieke criteria voldoet:

- ≥ 6 café-au-laitvlekken $> 0,5$ cm diameter vóór de puberteit, daarna $> 1,5$ cm
- ≥ 2 neurofibromen of 1 plexiform neurofibroom
- sproeten ('freckling') in huidplooiën (oksel, lies, perineum) of diffuus over het lichaam
- specifiek primair botdefect (bijvoorbeeld pseudartrose van de tibia, aplasie van één der lange pijpbeenderen, dysplasie van het os sphenoidale)
- N.-opticus-/chiasma-opticumglioom
- ≥ 2 Lisch-noduli (irishamartomen)
- eerstegraadsfamilielid met NF1

over algemene en erfelijkheidsaspecten van de aandoening en werden zij geïnformeerd over het bestaan van de patiëntenvereniging. De mogelijkheid werd geboden voor moleculair onderzoek in de familie of bij een individuele patiënt.⁶

Kinderen met een klinische diagnose 'NF1' werden tot het 18e levensjaar jaarlijks gecontroleerd, waarbij de nadruk viel op groei, ontwikkeling, bloeddruk, visus en oogfundus. Bij complicaties werden kinderen frequenter gecontroleerd en zo nodig doorverwezen naar één van de vaste consultants van de werkgroep. Tot deze consultants behoorden een kinderarts, een internist, een KNO-arts, een orthopedisch en een plastisch chirurg en een neurochirurg. Patiënten bij wie slechts aan 1 diagnostisch criterium voldaan werd, zodat de diagnose onzeker bleef, werden tot het 18e jaar met grote tussenpozen (3-5 jaar) onderzocht om alsnog de diagnose te kunnen vaststellen of uitsluiten. Volwassenen met een lichte vorm van NF1 bleven niet onder controle, volwassenen met een matige of ernstige vorm van NF1 werden jaarlijks tot 2-jaarlijks gecontroleerd (tabel 2). Alle NF1-patiënten kregen de mogelijkheid om bij klachten eerder te worden onderzocht.

Analyse. Met behulp van variantieanalyse, de rangtekentoets van Wilcoxon en de Mann-Whitney-toets werd de intra- en interfamiliaire variatie onderzocht. Eventuele verschillen in graad van ernst tussen eerste en tweede generatie of tussen de indexpatiënt (de eerste persoon die de werkgroep bezocht) en diens getroffen familieleden werden met de rangtekentoets van Wilcoxon onderzocht. De Mann-Whitney-toets werd gebruikt voor een eventueel verschil in expressie van NF1 tussen patiënten met en zonder een positieve familieanamnese. Verschillen waarbij $p < 0,05$ werden als significant beschouwd.⁷

RESULTATEN

Diagnose. Bij 196 patiënten (85 mannen en 111 vrouwen) werd de diagnose 'NF1' met zekerheid gesteld, bij de overige 254 personen niet, wel eventueel een andere diagnose (tabel 3). Voor familieonderzoek werden 237 personen naar de werkgroep verwezen, vooral ouders van kinderen met NF1. Bij 53 van de 196 patiënten (27%) was het niet mogelijk om familieonderzoek te verrichten. Bij 91 personen was sprake van een fami-

TABEL 2. Onderverdeling in graden van ernst bij patiënten met neurofibromatosis type 1 (NF1)³

graad (ernst)	omschrijving
graad 1 (minimaal)	café-au-laitvlekken en sproeten ('freckling') eventueel tezamen met Lisch-noduli of een paar onopvallende neurofibromen
graad 2 (licht)	talrijke neurofibromen zonder ontsiering in het gezicht, of klein plexiform neurofibroom zonder samenhangende problemen een asymptomatisch botdefect leerproblemen met normaal IQ hyperintense gebieden te zien bij MRI van de hersenen een combinatie van de genoemde kenmerken
graad 3 (matig)	talrijke neurofibromen met ontsiering in het gezicht, of plexiform neurofibroom met hypertrofie viscerale neurofibromen scoliose of botdefect waarvoor operatie noodzakelijk is milde retardatie asymptomatisch N.-opticus-/chiasma-opticumglioom behandelbare epilepsie een combinatie van de genoemde kenmerken
graad 4 (ernstig)	complicaties die leiden tot aantasting van de gezondheid en van het algemeen welbevinden en waarvoor vaak een grote operatie noodzakelijk is, bijvoorbeeld: een groot plexiform neurofibroom met secundaire problemen, CZS-tumoren, een symptomatisch N.-opticus-/chiasma-opticumglioom, stenose van de aqueductus mesencephali, feochromocytoom, stenose van de A. renalis, een maligniteit, ernstige mentale retardatie

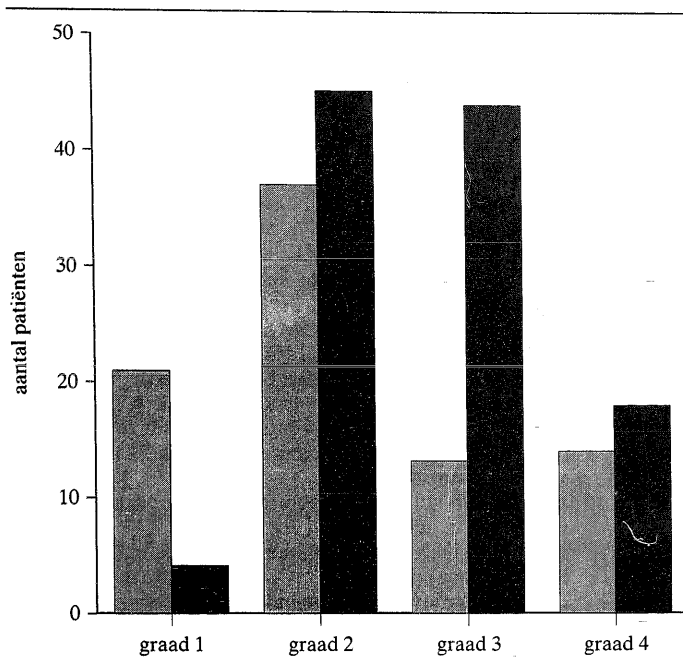
IQ = intelligentiequotiënt; CZS = centraal zenuwstelsel.

liaire vorm van NF1, bij de 52 overige patiënten betrof het met zekerheid NF1 op basis van een spontane mutatie.

Graad van ernst. De ernst van de aandoening kan in 4 gradaties worden ingedeeld, zoals is weergegeven in tabel 2.³ Figuur 1 geeft de graad van ernst in de onderzochte populatie grafisch weer. De gemiddelde graad

TABEL 3. Diagnosen bij 450 personen die de multidisciplinaire werkgroep voor patiënten met neurofibromatosis type 1 (NF1) in het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam bezochten in de periode 1985-1994

diagnose	aantal personen		
	totaal	leeftijd	
		< 18 jaar	≥ 18 jaar
NF1	196	85	111
geen NF1	254	60	194
geen kenmerken van NF1	203	33	170
1 diagnostisch kenmerk van NF1	37	23	14
< 6 café-au-laitvlekken en familielid met NF1	6	5	1
> 6 café-au-laitvlekken	20	17	3
> 2 neurofibromen of 1 plexiform neurofibroom	10	0	10
N.-opticus-/chiasma-opticumglioom	1	1	0
andere vormen van NF (vermoeden van) NF2	14	4	10
segmentale NF	8	3	5
neurofibroom op latere leeftijd	1	1	0
	5	0	5



FIGUUR 1. Graad van ernst bij 196 patiënten met neurofibromatose type 1: personen jonger dan 18 jaar (■); personen van 18 jaar en ouder (▨); de omschrijving van de graden staat in tabel 2.

van ernst voor de totale groep was 2,5. Voor de analyse van de intra- en interfamiliaire variatie waren in deze populatie 41 2-generatiefamilies aanwezig. De verschillen in ernst tussen de leden van één familie waren in het algemeen kleiner dan tussen de leden van verschillende families. Er was geen significant verschil in graad van ernst tussen 1e en 2e generatie ($p = 0,45$), derhalve was er geen zogenaamd anticipatie-effect. Tussen een patiënt met een positieve familieanamnese of een patiënt met een spontane mutatie was eveneens geen verschil in graad van ernst ($p = 0,45$). Er was wel een significant verschil ($p = 0,035$) tussen de graad van ernst van de indexpatiënt en diens familieleden.

Kenmerken en complicaties. De mate waarin bepaalde kenmerken en complicaties van NF1 voorkwamen, zijn per leeftijdsgroep weergegeven in tabel 4. Hier geven wij enkele aanvullingen. Eén man kreeg een neurofibrosaroom in een plexiform neurofibroom van de arm. Oogheelkundig onderzoek naar Lisch-noduli werd verricht bij 174 NF1-patiënten, de noduli werden bij 161 (93%) aangetoond. Bij 20 personen (10%) werd een N.-opticus-/chiasma-opticumglooom gediagnosticeerd. Van deze 20 patiënten werden er 3 behandeld, 2 werden op jeugdige leeftijd geopereerd en 1 werd als kind bestraald voor het glooom wegens ernstige visusdaling. De diagnose 'N.-opticus-/chiasma-opticumglooom' werd bij 17 van de 20 patiënten vermoed of gesteld op basis van afwijkende bevindingen bij oogheelkundig onderzoek. Bij de andere 3 (allen kinderen) werden geen oogheelkundige afwijkingen gevonden tijdens het routinematige oogheelkundig onderzoek; het glooom werd bij hen bij toeval gediagnosticeerd toen op indicatie van ernstige retardatie MRI van de schedel werd verricht. Mentale

retardatie definieerden wij voor dit onderzoek als het schoolniveau 'moeilijk lerende kinderen (MLK)'. De specifieke botdefecten bestonden uit pseudartrose, aplasie van het os sphenoidale en de ulna, botcysten en dysplasie of sclerose van één der lange pijpbeenderen. Bij 3 NF1-patiënten waren er kenmerken passend bij het Noonan-syndroom,⁹ 2 personen (één jongetje en zijn moeder) hadden het Weaver-syndroom.¹⁰

Tijdens de 10 jaar follow-up overleden in totaal 3 NF1-patiënten (2%): 1 tiener overleed ten gevolge van een tumor cerebri, 1 tiener overleed door de combinatie van een progressieve myelumcompressie door ernstige kyfoscoliose bij een zeer slechte longfunctie, en 1 vol-

TABEL 4. Kenmerken en complicaties van neurofibromatosis type 1 (NF1) bij 196 patiënten

kenmerk	aantal patiënten (%)		
	totaal (n = 196)	leeftijd	
		< 18 jaar (n = 85)	≥ 18 jaar (n = 111)
dermatologisch			
café-au-laitvlekken	193 (98)	85 (100)	108 (97)
sproeten ('freckles')	181 (92)	73 (86)	108 (97)
neurofibromen	130 (66)	27 (32)	103 (93)
plexiform neurofibroom	31 (16)	14 (16)	17 (16)
neurofibrosaroom	1 (0,5)	1 (0,5)	
oogheelkundig			
Lisch-noduli*	161 (93)	58 (92)	103 (92)
N.-opticus-/chiasma-opticumglooom	20 (10)	13 (15)	7 (6)
hypertelorisme†	36 (20)	20 (26)	16 (16)
neurologisch			
macrocefalie	70 (36)	33 (39)	37 (34)
hydrocefalus	10 (5)	4 (5)	6 (6)
stenose van de aqueductus			
mesencephali	4 (2)	1 (0,5)	3 (1,5)
tumor cerebri (exclusief OPG)	10 (5)	5 (6)	5 (5)
hoofdpijn	93 (48)	29 (34)	64 (58)
epilepsie	7 (4)	4 (5)	3 (3)
mentale retardatie	28 (14)	19 (22)	9 (8)
speciaal onderwijs‡	40 (29)	34 (45)	6 (9)
orthopedisch			
scoliose	85 (44)	23 (27)	62 (56)
kyfoscoliose	26 (13)	7 (8)	19 (17)
scoliose-operatie§	11 (13)		
specifiek botdefect	14 (7)	7 (8)	7 (6)
hypermobiliteit	39 (20)	22 (26)	17 (16)
intern-geneeskundig			
hypertensie door stenose van de			
A. renalis	1 (0,5)		1 (0,5)
samen met ander syndroom	5 (3)	2 (2)	3 (2)

OPG = N.-opticus-/chiasma-opticumglooom.

*Het percentage Lisch-noduli werd berekend op basis van 174 hierop onderzochte personen.

†Bij 179 personen (77 < 18 jaar, 102 ≥ 18 jaar) werd de interpupillaire afstand bepaald als maat voor hypertelorisme.⁸

‡Bij 140 patiënten (75 < 18 jaar, 65 ≥ 18 jaar) was de school of opleiding bekend, het percentage werd naar aanleiding van dit getal berekend.

§Het percentage patiënten met een operatie werd berekend op basis van het totale aantal personen met scoliose.

wassene, rolstoelafhankelijk door een onbegrepen progressief piramidebaansyndroom aan de benen, overleed aan een ernstige pneumonie.

DNA-onderzoek. Bij 40 NF1-patiënten uit 17 families werd DNA-koppelingsonderzoek verricht. Bij 15 bleken de bevindingen hiervan informatief (dat wil zeggen dat bepaalde DNA-markers met de afwijking mee overerfden). Eenmaal werd een verzoek om prenataal DNA-onderzoek ontvangen van een volwassen patiënte die zelf een asymptomatisch N.-opticus-/chiasma-opticumglioom had. Hoewel de koppelingsbevindingen van het echtpaar informatief waren ten aanzien van flankerende NF1-markers, werd er uiteindelijk geen prenatale diagnostiek verricht omdat de zwangerschap reeds in een spontane abortus geëindigd was. Eenmaal werd een echtpaar op hun verzoek doorverwezen voor kunstmatige inseminatie met donorsperma. De vader in kwestie was kort daarvoor geopereerd aan een maligne neurofibrosaroom. Tot slot werd 1 NF1-patiënte die slechts lichte verschijnselen had, op haar verzoek behandeld met eiceldonatie. Bij de 2 laatstgenoemde patiënten, die beiden een spontane mutatie hadden, waren de bevindingen bij het DNA-mutatieonderzoek niet informatief, zodat prenatale diagnostiek niet kon worden aangeboden.

BESCHOUWING

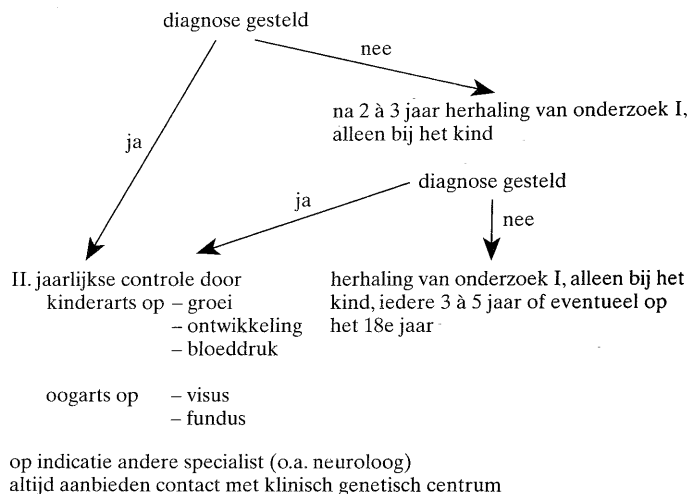
Na het stellen van de diagnose 'NF1' zal de arts worden geconfronteerd met vragen betreffende de ernst van de aandoening, het te verwachten beloop, de erfmodus, de huidige stand van zaken aangaande genetisch onderzoek en de noodzaak en de frequentie van de controles (figuur 2).

NF1 is een progressieve aandoening met een wisselende expressie. Gedurende de kinderleeftijd bestaan de verschijnselen veelal uit café-au-laitmaculae en sproeten ('freckling') in de huidplooiën. Huson stelt dat rond het 5e jaar vrijwel 100% penetrantie is opgetreden, in de vorm van café-au-laitmaculae en freckling.¹¹ De neurofibromen ontstaan later, meestal pas na de puberteit, het aantal varieert per individu. Plexiforme neurofibromen daarentegen zijn veelal reeds bij de geboorte aanwezig. Dit laatste geldt ook voor de specifieke botdefecten die karakteristiek zijn voor deze aandoening.^{3,4} Lisch-noduli, pathognomonisch en asymptomatisch, zijn veelal nog niet op de kinderleeftijd aanwezig. Het percentage Lisch-noduli in onze onderzoeksgroep (93%) kwam overeen met gegevens uit andere grote onderzoeken.^{3,11,12}

Het N.-opticus-/chiasma-opticumglioom bij NF1-patiënten komt in geselecteerde populaties voor in 15-21%.^{13,14} Het ontstaat vóór het 6e jaar en geeft veelal weinig symptomen. Door de lokalisatie ervan kunnen naast oogheelkundige afwijkingen ook endocriene afwijkingen ontstaan zoals groeistoornissen of vervroegde of verlate puberteit. In de door ons onderzochte populatie had 10% van de patiënten een glioom. Waarschijnlijk is dit een onderschatting van het werkelijke aantal doordat niet bij alle kinderen routinematig, maar alleen op indicatie MRI werd verricht en omdat veel kin-

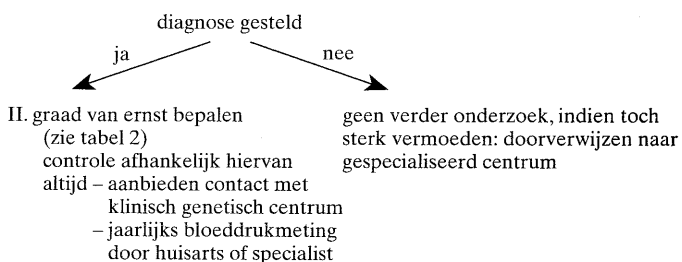
kinderen

I. dermatologisch en oogheelkundig onderzoek bij kind én ouders



volwassenen

I. dermatologisch en oogheelkundig onderzoek



FIGUUR 2. Adviezen voor diagnostiek en controle bij kinderen en volwassenen met (vermoeden van) neurofibromatose type 1.

deren nog erg jong waren bij de afsluiting van dit onderzoek.

Vooraf bij jonge NF1-patiënten worden op T₂-gewogen MRI-beelden van de hersenen hyperintense gebieden gezien. Deze worden 'unidentified bright objects' (UBO's) genoemd, de aard ervan is voornamelijk onduidelijk.^{15,16} Globaal heeft 30-45% van de kinderen met NF1 een mentale ontwikkelingsachterstand of leer- en gedragsproblemen en is daarom vaak aangewezen op het speciaal onderwijs. De percentages in onze patiëntenpopulatie komen overeen met die uit andere onderzoeken, alhoewel vergelijking moeilijk is door wisselend gebruikte definities voor zowel mentale retardatie als leerproblemen. Blijken er op school leer- of gedragsproblemen te zijn, dan is het zinvol om een kind met NF1 (neuro)psychologisch te testen. De leerproblemen betreffen veelal het visuospatieel vermogen, de gedragsproblemen bestaan vaak uit druk en impulsief handelen.^{4,17,18}

De kyfoscoliose die kenmerkend is voor NF1 ontstaat vaak in de tweede helft van de eerste 10 levensjaren en kan een zodanig progressief beloop hebben dat operatieve correctie nodig is. Patiënten met NF1 vertonen vaker een marginale scoliose. Vergeleken met het populatieonderzoek van Huson et al. en de retrospectieve onderzoeken van Riccardi en van North was het aantal

patiënten met een scoliose in ons onderzoek hoger, mogelijk doordat op de afdeling Orthopedie van het AMC hiervoor speciaal belangstelling bestaat.^{3 11 12}

Bij hypertensie moet men bij een patiënt met NF1, behalve aan de algemeen bekende oorzaken, denken aan een stenose van de A. renalis of aan een feochromocytoom. In onze populatie werd 1 patiënt met een dergelijke stenose gezien, geen met een feochromocytoom, hetgeen vergelijkbaar is met getallen uit de gerefereerde grote onderzoeken.^{3 12 19}

Veel NF1-patiënten klagen over hoofdpijn, een oorzaak hiervoor is vaak moeilijk te vinden. In onze populatie kwam hoofdpijn veelvuldig voor (48%), meestal was dit specifieke hoofdpijn of migraine, een enkele maal werd de hoofdpijn veroorzaakt door verhoogde intracraniele druk op basis van een hydrocefalus door een aqueductstenose of een tumor cerebri (zie tabel 4). Hoofdpijn kan ook een eerste uiting zijn van hypertensie. Wanneer een NF1-patiënt klaagt over heftige hoofdpijn of over een veranderd karakter van bekende hoofdpijn is er zeker een reden om beeldvormend onderzoek van de hersenen te verrichten. In eerste instantie is CT voldoende, ook al wordt MRI thans aanbevolen om specifieke cerebrale kenmerken van NF1 (bijvoorbeeld UBO's) aan te tonen.²⁰

Als de diagnose op de volwassen leeftijd wordt gesteld, sluit dit uit dat er alsnog voor de kinderleeftijd specifieke complicaties kunnen optreden. Hoewel bijvoorbeeld ten gevolge van een zwangerschap het aantal neurofibromen nog kan toenemen, varieert het beloop van de aandoening veelal niet meer na het bereiken van de volwassen leeftijd. Wel blijft uiteraard een levenslange kans op intern-geneeskundige en neurologische complicaties (bijvoorbeeld hypertensie) of op het ontstaan van (secundaire) tumoren. De kans op maligniteit bij NF1 bedraagt ongeveer 5%.^{3 4}

De mortaliteit in onze onderzoekspopulatie kwam overeen met literatuurgegevens.³ Hoewel het bij ons een specifieke, dus geselecteerde, patiëntengroep betrof, was in dit onderzoek de gemiddelde graad van ernst 2,5, gelijk aan de resultaten van het populatieonderzoek van Huson et al.¹¹ Opvallend was dat de indexpatiënten een significant hogere graad van ernst vertoonden, vergeleken met hun getroffen familieleden. Waarschijnlijk leiden opvallende of hinderlijke uiterlijke kenmerken of klachten tot een gang naar de medicus.

Indicaties voor DNA-onderzoek. Ten aanzien van DNA-onderzoek bij NF1 zijn de indicaties tot twee beperkt.

– Wanneer er twijfel is over de diagnose kan DNA-koppelingsonderzoek in families een positieve bijdrage leveren aan het definitief stellen van de diagnose bij een individuele patiënt.

– Als voorbereiding op prenatale diagnostiek kan DNA-koppelingsonderzoek worden verricht, waarbij (a) de bevindingen hiervan bij een familiale vorm van NF1 dan wel informatief moeten zijn, of (b) bij een patiënt met sporadische vorm van de ziekte een genverandering moet zijn aangetoond door middel van mutatieanalyse.⁶ Overigens zij hierbij opgemerkt dat op dit mo-

ment de detectiemogelijkheden van een NF1-mutatie nog beperkt zijn.

AANBEVELINGEN

De patiënt of diens ouders dienen te worden geïnformeerd over de autosomaal dominante erfmodus van NF1. Desgewenst kan de patiënt (of diens ouders) worden verwezen naar een klinisch genetisch centrum voor nadere informatie over erfelijkheid en genetische onderzoeksmogelijkheden.⁵ Is de diagnose bij een kind eenmaal gesteld, dan wordt jaarlijkse controle geadviseerd tot het 18e jaar om groei, ontwikkeling, stand van de rug, bloeddruk, visus en oogfundus te volgen. Jaarlijks oogheelkundig onderzoek vormt de beste screeningsmethode voor de detectie van een N-opticus/chiasma-opticunglioom. Voor de volwassen NF1-patiënt is in elk geval jaarlijkse bloeddrukmeting door huisarts of specialist aan te raden. Bij volwassen NF1-patiënten die minimaal of in geringe mate door de aandoening zijn getroffen, is specialistische follow-up niet direct noodzakelijk. Bij klachten dient wel een specialistisch oordeel te worden gevraagd. Patiënten die matig of ernstig zijn getroffen, verdienen wel specialistische follow-up. In figuur 2 staan de adviezen weergegeven, gebaseerd op de literatuur en op de ervaring van 10 jaar werkgroep Neurofibromatose van het AMC.

In 1994 werd de werkgroep Neurofibromatose ontbonden. Na 10 jaar academische multidisciplinaire patiëntenzorg was de conclusie dat de follow-up van patiënten met NF1 (of vermoeden hiervan) kan worden verricht door de huisarts of de individuele specialist. Hierbij kunnen de adviezen uit figuur 2 worden gebruikt. Een kanttekening is hier wel op zijn plaats. Bundeling van kennis over dit ziektebeeld in een aantal centra verdient de voorkeur wanneer een bijzondere uiting of complicatie van de aandoening bestaat of voor onderzoeksdoeleinden. Idealiter is per centrum een aantal specialisten voor consultatie beschikbaar. Binnen het AMC bestaat nog steeds de mogelijkheid om de betrokken specialisten afzonderlijk te consulteren.

Dit onderzoek was niet mogelijk geweest zonder de inzet van de artsen voor de neurofibromatosepolikliniek van het AMC. Tevens danken wij dr.ir.J.Oosting, statisticus, dr.R.C.M.Hennekam, klinisch geneticus, en mw.A.E.Rietdijk, secretaresse, voor hun bijdrage aan dit onderzoek. De Vereniging Ziekte van Von Recklinghausen Nederland is bereikbaar op het secretariaat: Gondel 27-37, 8243 CP Lelystad.

ABSTRACT

Neurofibromatosis type 2; a survey of 196 patients

Objective. To analyse symptoms and complications in patients with neurofibromatosis type 1 (NF1). All patients were examined in a multidisciplinary outpatient neurofibromatosis clinic during a period of 10 years.

Design. Retrospective.

Setting. Academic Medical Center, University Hospital Amsterdam, the Netherlands.

Method. All data on 450 persons visiting the neurofibromatosis clinic were stored in a database. Data were collected on the results of dermatological, neurological, ophthalmological

and general examinations and on family history. For this study the follow-up data of 196 patients with a definite diagnosis of 'NFI' were analysed.

Results. In childhood diagnosis NFI is predominantly based on specific dermatological symptoms such as > 6 café-au-lait (CAL) spots and freckling and on the presence of characteristic ophthalmological signs as two or more Lisch nodules. In this study the frequencies of these symptoms were 98% (CAL), 92% (freckles), and 93% (Lisch nodules) respectively. The frequencies of well-known complications of this disorder are comparable with the literature findings. In this study we found optic pathway glioma (OPG) in 10%, macrocephaly in 36%, hydrocephalus in 5%, retardation in 14%, brain tumours in 5%, kyphoscoliosis in 13%, renal artery stenosis in 0.5% and neurofibrosarcoma in 0.5% of NFI patients. In children the degree of severity of this disorder is less than in adults, demonstrating the progressive character of the disease.

Conclusion. The diagnosis of 'NFI' can usually be made by dermatological and ophthalmological examination. In case of a definite diagnosis in childhood regular follow-up is recommended since severe complications, such as OPG and kyphoscoliosis, may occur specifically in childhood and adolescence. For adult patients determination of the degree of severity is essential for the decision whether or not they need regular follow-up; they should have their blood pressure measured annually.

- 17 Ferner RE, Hughes RAC, Weinman J. Intellectual impairment in neurofibromatosis 1. *J Neurol Sci* 1996;138:125-33.
- 18 North K, Joy P, Yuille D, Cocks N, Hutchins P. Cognitive function and academic performance in children with neurofibromatosis type 1. *Dev Med Child Neurol* 1995;37:427-36.
- 19 Huson SM, Compston DAS, Harper PS. A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south east Wales. II. Guidelines for genetic counselling. *J Med Genet* 1989;26:712-21.
- 20 Sevick RJ, Barkovich AJ, Edwards MSB, Koch T, Berg B, Lempert T. Evolution of white matter lesions in neurofibromatosis type 1: MR findings. *Am J Roentgenol* 1992;159:171-5.

Aanvaard op 27 januari 1997

Bladvulling

Het sanatorium

Men kan niet ontkennen, dat er iets deprimeerends in moet zijn, voortdurend tusschen gelijke en erger lijdens te liggen; men verbaze er zich echter niet over, dat die depressie zoo spoedig wijkt. Het sanatorium heeft één gebrek, het kweekt n.l. egoïsten; de aanhoudende rust en kalmte, het voortdurend in acht nemen van alle voorschriften, het opofferen van alles aan de gezondheid, het steeds letten op en zorgen voor het eigen ik moet zekere mate van zelfzucht doen ontstaan, slechts heilzaam voor het bereiken van het beoogde doel.

Dit egoïsme laat den patiënt vergelijkingen maken tusschen eigen toestand en dien van anderen, wekt een gevoel van dankbaarheid en trots, dat hij niet is gelijke dezen. De geneesheer, die zijn taak verstaat, houdt steeds den moed levendig en wijst den lijder op toename in gewicht, op temperatuursdaling, op lichte verbeteringen van allerlei klachten. De verveling? Ach, ook die leeren de zieken overwinnen; de lichamelijke rust verwekt ook psychische rust; als bij alle isolement stompt ook hier de sterke prikkel tot voortdurende bezigheid af. Bovendien, de zieken onderhouden elkaar, kunnen spelletjes doen, en waar voor den intelligenten lijder de verveling te machtig zou worden, zijn genezing op die wijze op het spel zou worden gezet, daar bestaat in het algemeen geen reden, om hem beschaafde lectuur van niet te opwekkenden aard te onthouden.

(Ned Tijdschr Geneesk 1897;41I:904.)

Hoe leven zij eigenlijk?

Men moet denken aan den circulus viciosus van zoo menig menschenleven, weinig geld, een slechte woning, geen behagelijk tehuis, verlies van moed en lust om naar iets beters te streven. Men moet bedenken, dat, afgezien van alle hygiënische overwegingen, bij het enge samenwonen van ouden en jongen van verschillend geslacht in gehoorige huizen eigenlijk van een familieleven, zooals de meer beschaafden dat begrijpen, geen sprake kan zijn. Ergens moet die ring van slechte invloeden worden gebroken, maar om daartoe te geraken moet men eerst den toestand kennen. Die kennis wordt gemakkelijker geëischt dan verworven, want hierbij mag men niet tevreden zijn met goede en nauwkeurige beschrijvingen van ongunstige toestanden. Neen, wij moeten den omvang leeren kennen van den woningsnood, wij moeten weten hoevelen onzer medeburgers, slecht, zoowel hygiënisch slecht als in het algemeen onbehoorlijk, wonen. Eerst daarna komen de vragen aan de orde: is er wat aan te doen en wat is er aan te verbeteren?

(Ned Tijdschr Geneesk 1897;41II:46.)

LITERATUUR

- 1 Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Arch Neurol* 1988;45:575-8.
- 2 Fleury P. Neurofibromatosis; genetische en klinische aspecten. *Ned Tijdschr Geneesk* 1989;133:2279-83.
- 3 Riccardi VM. Neurofibromatosis. Phenotype, natural history and pathogenesis. 2nd ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1992.
- 4 Huson SM, Hughes RAC, editors. The neurofibromatoses, a pathogenetic and clinical overview. 1st ed. London: Chapman & Hall, 1994.
- 5 Hulsebos TJM. Moleculair-genetische aspecten van neurofibromatosis. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997;141:620-3.
- 6 Shen MH, Harper PS, Upadhyaya M. Molecular genetics of neurofibromatosis type 1. *J Med Genet* 1996;33:2-17.
- 7 Altman DG. Practical statistics for medical research. London: Chapman & Hall, 1991.
- 8 Pryor HB. Objective measurement of interpupillary distance. *Pediatrics* 1969;44:973-7.
- 9 Allanson JE, Hall JG, Van Allen MI. Noonan phenotype associated with neurofibromatosis. *Am J Med Genet* 1985;21:457-62.
- 10 Cole TRP, Dennis NR, Hughes HE. Weaver syndrome. *J Med Genet* 1992;29:332-7.
- 11 Huson SM, Compston DAS, 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;26:704-11.
- 12 North K. Neurofibromatosis type 1: review of the first 200 patients in an Australian clinic. *J Child Neurol* 1993;8:395-402.
- 13 Listernick R, Charrow J, Greenwald M, Mets M. Natural history of optic pathway tumors in children with neurofibromatosis type 1: a longitudinal study. *J Pediatr* 1994;125:63-6.
- 14 Kuenzle Ch, Weissert M, Roulet E, Bode H, Schefer S, Huisman Th, et al. Follow-up of optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis type 1. *Neuropediatrics* 1994;25:295-300.
- 15 Duffner PK, Cohen ME, Seidel FG, Shucard DW. The significance of MRI abnormalities in children with neurofibromatosis. *Neurology* 1989;39:373-8.
- 16 Moore BD, Slopis JM, Schomer D, Jackson EF, Levy BM. Neuropsychological significance of areas of high signal intensity on brain MRIs of children with neurofibromatosis. *Neurology* 1996;46:1660-8.