

Nevrofibromatose type 1 hos barn og unge



Medisinsk informasjon

**Digitalt fagkurs
Frambu**

10. desember 2024

**David K. Bergsaker
Overlege
dkb@frambu.no**

FRAMBU

KOMPETANSESENTER FOR SJELDNE DIAGNOSER

Hva er sjelden?



- Tidligere var sjeldendefinisjonen i Norden: <math>< 1 : 10\,000</math>
- I 2019 bestemte Helsedirektoratet at Norge skal slutte seg til den europeiske sjeldendefinisjonen: **1 : 2000**
- Det vil si 5 : 10 000 eller 500 : 1 mill.
Det betyr **inntil ca. 2500 med det samme** i Norge
- I Norge anslås at ca. 300.000 personer lever med en sjelden diagnose; og 30 millioner i Europa!
- Det ligger også en annen utvidelse i den nye definisjonen: ikke bare arvelige, medfødte, genetiske tilstander, men også sjeldne ervervede sykdommer og tilstander.
- Regner nå med 6000-8000 sjeldne diagnoser.
- **Norges første strategi for sjeldne diagnoser** ble lansert 10.august 2021.

Noen begreper:

Hvordan forklarer man det man har?



- **Tilstand:** Beskrivelse av noe som kan ha flere årsaker.
- **Symptom:** Tegn på sykdom eller karakteristisk trekk ved et syndrom.
- **Syndrom:** Sett med to eller flere trekk eller symptomer som har en tendens til å opptre sammen og som antas å ha en felles, underliggende årsak.
- **Sykdom:** Mental eller fysisk "ubalanse" som følge av ytre eller indre påvirkning på et organ eller i hele kroppen.
- **Funksjonshemning:** Nedsatt eller mangelfull evne til å utføre en funksjon eller handling.
- **Kromosomforandring/-feil/genfeil/mutasjon/variant:** Forandring i DNA som påvirker "produktet".
- **Diagnose:** Beskrivelse eller gjenkjenning av noe sykkelig, unormalt eller utenom det vanlige, eller spesifikt for et syndrom.



Viktig å tenke på når det gjelder utvikling og diagnoser:

- Normal utvikling
- Forsinket utvikling
- Utviklingsforstyrrelse
- Beskrivelsesdiagnose
- Årsaksdiagnose
- Funksjonsdiagnose
- HVA TJENER DIAGNOSER TIL?



Årsaksdiagnose ?

Sykdomsdiagnose ?

Beskrivelsesdiagnose?

Funksjonsdiagnose?

En person-
flere diagnoser?

FRAMBU

KOMPETANSESENTER FOR SJELDNE DIAGNOSER

Hva voksne personer med NF1 oppga i mai 2017 som store utfordringer ved NF1:



- Smerter (ledd, muskler, hodet, rygg mm)
- Sanseoverfølsomhet (lyd, lukt, syn, mm)
- Slitenhet/trøtthet/utmattethet
- Søvnvansker, snorking
- Snakke langsomt
- Stress, belastning,
- Økt tretthet
- Sosiale vansker
- Ensomhet, grå hverdag
- Svingning i humøret
- Kognitive vansker, treg innlæring
- Hukommelsesvansker
- Konsentrasjonsvansker
- Koordinasjonsvansker
- Balanseproblemer
- Skjevhet i rygg
- Vansker med å sitte i ro
- Vondt av å være i bevegelse
- Bevegelsesinnskrenkning
- Lungeproblematikk
- Sliter med magen, overfølsomhet mot mye
- Hodepine
- Autistiske trekk
- Nevropatiske smerter
- Jobb/ufør?
- Krefter til overs for noe hyggelig!

Ny viten gir flere typer av ”neurofibromatoser”:



- Neurofibromatose type 1 (kromosom 17q11.2)
- Neurofibromatose type 2 (kromosom 22q12.2)
- Legius’ syndrom (kromosom 15q14 (SPRED 1))
- Schwannomatose (kromosom 22q11.23 (SMARCB1) eller 22q11.21 (LZTR1))
- Andre, bl.a.:
 - ”Beslektede tilstander” innenfor gruppen Neuro-Cardio-Facial Cutaneous (NCFC) syndromer (kalles også RASopatier : Noonans syndrom, Costellos syndrom, Cardio-Facio-Cutant syndrom) kan overlape med NF1 .

Nevrofibromatose type 1 (NF1)



- Først beskrevet av London-legen Mark Akenside i 1768.
- Den tyske legen Friedrich von Recklinghausen publiserte detaljerte rapporter om to pasienter i 1882.
- Perifer nevrofibromatose
- Nevro betyr nerve, og fibromatose betyr tilstand med godartede bindevevssvulster (=fibromer)
- Arvelig tilstand som kan gi ulike symptomer avhengig av hvor fibromene utvikler seg (huden, nervesystemet, skjelettet, indre organer)



Forekomst av NF1

- Beregnet forekomst: 1: 2000 - 5000 levendefødte
- Ca. 20 (12-30?) nye tilfeller i Norge hvert år
- Like mange gutter som jenter
- NF-foreningen har nærmere 1000 medlemmer (med diagnose 6-700?).
- Det burde (?) være 1200-1500 personer med NF1 i Norge.

Årsaken til NF1



- Blant de vanligste arvelige tilstander som kan medføre sykdom.
- 50% har arvet tilstanden fra en av foreldrene (dominant arvelig).
- 50% har fått tilstanden som følge av en plutselig oppstått mutasjon ("ny-mutasjon") i NF1-genet.
- Mange forandringer (mutasjoner) i genet kan forårsake NF1.
Mer enn 3300 forskjellige mutasjoner er identifisert!
En stor studie på genotype-fenotype er i gang.



Genetikk ved NF1

- I 1990 ble genfeilen oppdaget på den lange armen på kromosom 17 (17q11.2).
- To mekanismer:
 - Enten bortfall (=delesjon) av gen (arvestoffet) (5%)
 - Eller forandring (=mutasjon) i gen
- Dette fører enten til at proteinet neurofibromin ikke blir dannet i det hele tatt eller at det ikke får 100% funksjonalitet.
- Neurofibromin har til oppgave å hindre ukontrollert vekst av vev.

Mosaikk-NF1 eller Segmental-NF1



- Forekommer hos 1 : 30 000 til 1 : 36 000
- Like mange gutter som jenter
- Viser seg enten som mild(-ere), generalisert NF1 eller med segmentale funn.
- En person kan for eksempel ha NF1-symptomer og funn (CAL, fregner, nevrofibromer med mer) fra ett eller flere segment/deler av kroppen, og ingen andre funn.
- NF1-mutasjonen ved mosaikk oppstår etter befruktning. Tidspunktet bestemmer hvor mye av kroppen som blir involvert.

Symptomer ved NF1



- Stor variasjon i uttrykksform og alvorlighetsgrad, selv i samme familie
- Uforutsigbarheten kan være en påkjenning
- Skjult eller delvis skjult funksjonshemming
- Ulike utfordringer: medisinsk, sosialt, emosjonelt, psykologisk, fysisk, læringsmessig, med mer.

Hvordan er det å leve med dette?

Påvirker dette dagliglivet?

Er det mulig ikke å la seg bli påvirket av dette? I så fall hvordan?

NF1 Klassiske symptomer og tegn

Reviderte diagnosekriterier fra 2021

(to eller flere gir diagnosen):



- 1. Cafe-au-lait (CAL)-flekker (*minst 6 over 5 mm før pubertet, senere 5 over 15 mm*)
- 2. Fregner i armhulene eller lyskene
- 3. Fibromer (knuter, kuler) (*minst 2 neurofibromer eller 1 plexiformt*)
- 4. Opticus-gliomer (godartede svulster på synsnervene)
- 5. Lisch-knuter (minst 2 små, gul-brune knuter på øyets regnbuehinne, eller annet)
- 6. Karakteristiske benforandringer (falske ledd, manglende kileben, tynne rørknokler, etc.)
- 7. En eller flere 1. gradsslektninger (foreldre, søsken, barn) som har NF1
- 8. Genetisk test med påvisning av patogen forandring i NF1-genet



Diagnostiske kriterier:



café-au-lait spots

Café-au-lait flekker:

- medfødt/kommer først
- ikke flere etter puberteten
- kan blekne
- ingen helsemessig betydning
- 10% av befolkningen har 1-2 små



Fregner:

- på områder som vanligvis ikke/sjeldent utsettes for sollys (armhulene, lyskene)

© 1997, Dermatology, University of Iowa



Neurofibromas

Neurofibromer:

- få til mange
- flere ved puberteten, svangerskap, overgangsalder
- stort problem i det daglige



Lisch-knuter:

- ufarlige
- gir ingen plager eller symptomer
- påvirker ikke synet eller øyebevegelsene
- godt diagnostisk tegn (spaltelampe)
- hos nesten alle voksne



Karakteristiske skjelett-funn:

- falske ledd i lange rørknokler
- kilebens-vinge (ben ved tinningen) kan mangle
- andre (ikke diagnostisk):
 - tynt ben (cortex)
 - skjev rygg (= skoliose)

Hvordan stilles diagnosen i 2024?



Sykehistorie og legeundersøkelse er vanligvis nok, evt. med røntgen- og/eller øyelegeundersøkelse.

- Som regel enkelt hos voksne
- Barn kan ”vokse inn” i diagnosen
- Den typiske rekkefølgen for utvikling av kjennetegn er: CAL-flekker, fregner i armhulene/lyskene, Lisch-knuter og nevrofibromer
- Genetisk diagnostikk (ca. 95 % treffsikkerhet) blir oftere benyttet, særlig der det kan være tvil om diagnosen.



Når kan diagnosen stilles?

- Hvis mor eller far har NF1:
 - vanligvis i løpet av 1. eller 2. leveår
 - ”siste sjekk” rundt fem år
- Hvis verken mor eller far har NF1:
 - ofte innen 1. leveår
 - oftest innen 4-årsalder
 - nesten alltid innen 8-årsalder
- **Generelt: Hos ca 95% innen 11 år**



NF1; Andre tegn, funn og symptomer:

- Stort hode (45%)
- Lav kroppshøyde
- UBO (Unidentified Bright Objects) (30-60%)
- Skjev rygg (10%) (skoliose, kyfose)
- Epilepsi (6-7%)
- Glomus tumor: Godartet svulst i glomuslegemet som kan gi intens smerte i neglesengen/under neglen/fingertuppen/tærne; kan være flere hos personer med NF1. Smerte kan også utløses av kulde/berøring.



NF1; Andre funn og symptomer (forts):

- Forhøyet blodtrykk (10%)
 - Uten påvisbar årsak
 - Feokromocytom (binyremarg-/-bark-svulst)(1%) NB! Kan være ondartet!
 - Nyrearterie-forsnevring (-stenose)
- Hodepine
- Tenner og munnhule (10%)
- Endret/nedsatt grov- og finmotorikk
- Nedsatt fysisk og psykisk utholdenhet
- Muskel- og leddsmerter

Nevrofibromer:



- Kutan (= på huden): ++Kosmetisk/plagsom, ingen nerveutfall, blir ikke ondartet. Stikkende/kløende. Finnes hos 99% av personer med NF1.
- Subkutan (= under huden): +-Kosmetisk/plagsom, kan gi nerveutfall, kan bli ondartet.
 - Kan gi smerte, prikking, stikking, nummenhet, svakhet
 - Må skjelnes fra schwannomer
 - NB! Andre subkutane oppfylninger uten ovenstående kan være lipomer (=fettkuler)
- Spinale nevrofibromer:
 - Kan være på alle nivåer av spinalnerverøttene
 - Hos mange gir de ikke symptomer
 - Noen kan presse på spinalnerveroten eller ryggmargen med trykksymptomer, smerter, annerledes følsomhet, blære- og tarmforstyrrelser, forstyrrelse i seksualfunksjon, motoriske vansker, mm.



Nevrofibromer (forts.):

- Plexiforme («innvevde»): Kosmetisk/plagsom, kan gi nerveutfall, kan bli ondartet (MPNST).
 - Kan være enkle knuter eller omfattende svulster langs flere nervegrener, ligge overfladisk eller dypt og innvevd.
 - Kan gi smerter, nevrologiske utfall, innskrenket lungekapasitet, pustevansker, unormal lukkemuskelfunksjon i tarm eller blære, blødning, påvirke utseende
 - Oppfattet som medfødte. Finnes klinisk hos 1/3.
Ved «helkropps-MR» avdekkes hos 50%



NF1; Ondartede svulster:

- Wilms' tumor (en form for barnenyrekreft)
- MPNSTs (=Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors) (10% livstidsrisiko)
 - Utvikler seg vanligvis fra et godartet plexiformt neurofibrom
 - Kan utvikle seg fra et tidligere ikke kjent neurofibrom
 - Vedvarende smerte eller nattlig smerte
 - Hard beskaffenhet (konsistens)
 - Rask vekst
 - Nye eller uforklarlige neurologiske utfall

Ved mistanke om MPNST: Henvis til videre utredning og behandling umiddelbart!

NF1; Ondartede svulster (forts.):



- Brystkreft: 8% tiltakende risiko for utvikling av brystkreft før 50 årsalder hos kvinner med NF1 sammenlignet med 2% i befolkningen ellers.
- Nyere forskning viser at flere yngre kvinner med diagnosen får brystkreft enn ellers i befolkningen.
- Viktig at alle voksne kvinner med NF1 gjennomfører regelmessig, systematisk selvundersøkelse av brystene allerede fra de er i 20-årene.
- ANBEFALING fra 2017: Personer med NF1: Årlig mammografi fra 30 år; fra 50 år vanlig mammografiscreening.

Subkutane oppfyllninger/kuler i brystet må henvises til videre utredning fordi en kreftsvulst ikke kan skjernes fra et nevrofibrom ved vanlig klinisk undersøkelse!

NF1-assosiert lungesykdom:



- **Neurofibromatosis with diffuse lung disease (=NF-DLD):**
 - Beskrevet av Davies i 1963
 - Karakterisert med cyster og bullae (=”blærer og blemmer”) i de øvre lungelapper og fibrose (bindevev) i de nedre.
 - Symptomer med kortpustethet (80%), hoste (32%), brystsmerter (5%). 11% uten symptomer
 - Oftere hos menn enn kvinner
 - Aldersspredning 23-72 år, gjennomsnitt 50 år.
 - Relasjon til røyking er ikke avklart
 - Diagnostikk med røntgen og HR-CT

Hvorfor sliter de med NF1 mer enn andre?



- Spesifikke lærevansker (biologisk, medfødt)
- ADHD
- Lite energi, blir fort slitne
- Lav selvfølelse
- Sliter med sitt utseende, selv om NF1 for mange er en skjult tilstand
- Har barn (eller foreldre) med samme problemkompleks og liknende utfordringer

Kognitive utfordringer ved NF1 kan komme til uttrykk på flere måter:



- Generelt venstreforskjøvet (lavere) IQ-score (ca 11-12 IQ-poeng).
 - Noen med NF1 utviser akademiske evner i høy grad
 - De fleste innenfor normalområdet, men forholdsvis flere i nedre del.
 - 4-6% har betydelige lærevansker i området for psykisk utviklingshemning (IQ < 70)
- Lærevansker hos 60%:
 - Generelle
 - Spesifikke: visio-spatiale oppgaver, hukommelses- og språkferdigheter; dette gir vansker med lesing, skriving, matematikk.
 - Vansker med koordinasjon og overbeveglige ledd kan forverre motoriske ferdigheter som skriving, knytting av lisser, sykling osv.
- Atferdsvansker

NF1; Atferd kan påvirkes av forskjellige og sammensatte vansker:



- ADHD:
 - Konsentrasjonsvansker
 - Hyperaktivitet
 - Impulsivitet
- Impulsivt temperament
- Tilbaketrekning og inaktivitet
- Epilepsi av type fjernhetsanfall?
- Søvnforstyrrelser
- Vansker med å forstå non-verbal kommunikasjon, vink eller antydninger
- Sosiale vansker, lære sosiale koder
- «Unnvikende atferd»/tilbøyelighet til isolasjon, leder ofte til ensomhet



NF1; Andre forhold kan også påvirke atferd:

- Økende forståelse for og oppmerksomhet på at personer med NF1 også kan ha:
- Autisme
- Autisme-Spekter-Forstyrrelser (ASF)

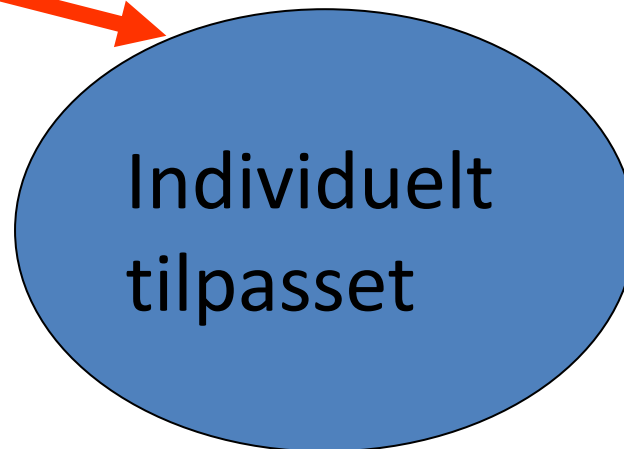
Hva kan bli gjort?



- Stille diagnosen NF1 (**årsaksdiagnosen**) så tidlig som mulig
- Beskrive symptomer og funn, **beskrivelsesdiagnose**: Ex. Skjev rygg, epilepsi, gliomer, plexiforme neurofibromer, etc.
- Utrede for tilleggsproblematikk
- Funksjonskartlegging med tanke på en **funksjonsdiagnose**: Ex. Gangvansker, lærevansker, konsentrasjonsproblemer, ADHD, etc. (hva som faller vanskelig eller er utfordrende)

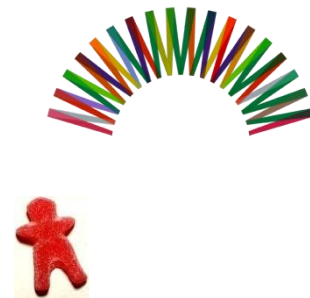
Hvordan bør medisinsk oppfølging være?

To-delt:



Medisinsk oppfølging av barn med NF1:

- Vekst og utvikling
- Syn
- Blodtrykk
- Rygg
- Pubertetstegn
- Trivsel: familie/ barnehage/ skole/ venner
- Annet?





Hva kan bli gjort? (forts.)

- Forebygge skjevutvikling
- Redusere komplikasjonsrisiko: Ex. Høyt blodtrykk, skjevbelastning, etc.
- **Ikke glemme samsykkelighet (= komorbiditet):** Hva man også kan ha, helt uavhengig av NF1.
- Tilrettelegg der det er mulig!
- Ved behov, skaffe egnede hjelpemidler for å øke fremkommelighet og livskvalitet.



Hva kan bli gjort? (forts.):

- Gi tidlig hjelp i barnehage og skole
- Gi leger og andre innsikt og forståelse for problematikken rundt NF1 og utbredthet.
- Mange familier med komplekse utfordringer trenger en koordinator og støtte i en ansvarsgruppe.



Avslutningsvis...

- NF1 er en tilstand der alvorlighetsgraden ofte blir betydelig underestimert.
- 25% er alvorlig medisinsk affisert.
- Ingen sammenheng mellom medisinsk alvorlighetsgrad og kognitiv fungering.
- Familier med NF1 trenger koordinerte hjelpetiltak.
- Mye nytte, støtte, hygge og inspirasjon å få gjennom likemannsarbeid, foreningstreff og felles møteplasser.
- Bli medlem av NF-foreningen!

Viktige momenter ved oppfølging av personer som har en av Frambus diagnoser, f.eks. NF1:



- Ansvarsgruppe som fungerer
- Fastlege som er interessert
- Kontakt med barne-/voksenhabilitering kan være nyttig
- Barnehage og skoletilbud som stimulerer og inkluderer
- Fritidsaktiviteter som engasjerer
- Mosjon som ivaretar fysisk og mental helse
- Bidra til oversikt og kontroll gjennom dagsplan og struktur
- Kommunikasjon som er gjensidig og forståelig
- Omgivelser som trygger og gir fellesskap
- Omsorgspersoner og tjenesteytere som forstår!
- Samfunn som legger til rette for deltakelse og inkludering.



Kilder:

- Frambu.no
- Socialstyrelsen.se
- Orphanet
- Children's Tumor Foundation info@ctf.org