

Neurofibromatos Typ 1, vårdprogram

Målgrupp: Barnläkare i öppen och slutna vård

NF1 är en autosomt dominant sjukdom med symtom från många olika organsystem där drabbade individer har en ökad risk att utveckla benigna och maligna tumörer. Symtombilden är mycket varierande och kan också skilja mellan fall i samma familj. Ungefär hälften av fallen är nedärvda. Diagnosen kan oftast ställas utifrån kliniska symtom och följande diagnostiska kriterier fastställdes av NIH 1988:

1. Sex eller fler café au lait-fläckar (0,5 cm eller större hos barn och 1,5 cm eller större hos vuxna)
2. Två eller fler neurofibrom *eller* ett eller fler plexiforma neurofibrom
3. Freckling
4. Opticusgliom
5. Lisch noduli
6. Typisk skelettmanifestation
7. Förstegradssläkting med NF1

Av ovanstående krävs två eller fler för säker diagnos. I nya diagnostiska kriterier föreslås att påvisad patogen mutation i genen NF1 är ytterligare ett kriterium. Observera att mutationsanalys inte är nödvändig för diagnos i majoriteten av fallen.

Symtomen vid NF1 är mycket varierande mellan individer och mellan olika åldersgrupper:

Café au lait-fläckar är den vanligaste manifestationen vid NF1. De finns ofta redan vid födelsen och ses hos nästan alla vid 4 år. Café au lait-fläckar ses i hela hudkostymen men sällan i ansiktet. Enstaka café au lait fläckar är vanligt förekommande även hos individer som inte är drabbade av NF1. ***Freckling*** (mindre, hyperpigmenterade fläckar som liknar fräckor och som framför allt ses i axiller, ljumskar och på halsen)) är mer specifikt och debuterar oftast sent under förskoleåldern. ***Neurofibrom*** är godartade tumörer med ursprung från nervskidan. De ***cutana neurofibromen***, som kan förekomma över hela kroppen och i ansiktet, debuterar oftast efter puberteten och ses hos nästan alla vid 40 år men utbredningen varierar mycket. ***Plexiforma neurofibrom*** är oftast medfödda och de som är ytligt lokaliserade ger tidiga symtom. Plexiforma neurofibrom kan tillväxa och ge trycksymtom, och det finns en risk för utveckling av maligna nervskidetumörer.

Andra vanliga symtom är ***kortvuxenhet*** och ***makrocefali***.

Handläggare: Christina Strömbeck/Karolinska/SLL; Susanne Skullman/Karolinska/SLL
Fastställare: Eva Weidenhielm Broström/Karolinska/SLL
Organisation: BM3

Dokumentnr: Kar1-1223
Version: 1
Giltig fr o m: 2012-08-15
Utskriftsdatum: 2015-05-08

Den vanligaste komplikationen är *inlärningssvårigheter*, vilket förekommer hos mer än hälften av barn med NF1. Drabbade barn har svårigheter med visio-spatiala uppgifter, minne, uppmärksamhet och koordination. *Utvecklingsstörning* ses hos färre än 10 % av fallen.

En annan komplikation under barnåren är *opticusgliom*, vilket kan påvisas i cirka 15 % av fallen vid neuroradiologisk undersökning. De flesta är asymtomatiska, och behandling (cytostatika) ges endast vid symtom (försämrad synskärpa och/eller synfältspåverkan), vilket förekommer hos cirka 2-3 % av barnen. De kan vara uni- eller bilaterala och lokaliserade i orbitan, i chiasma, längs synnerver och/eller längs synstrålningen. Opticusgliom är vanligast mellan 4 och 6 år och ovanliga efter 10år.

Av skelettkomplikationerna är *skolios* den vanligaste, men mer specifikt för NF1 är *tibiadysplasi* med risk för *pseudoartros* och förändringar i os sphenoidale. Observera att skolios inte ingår i de diagnostiska kriterierna.

Genen för NF1 är väl kartlagd men på grund av genens storlek och att de flesta fall har egna, ”privata”, mutationer är den molekylärgenetiska diagnostiken komplicerad. Vid kliniskt säkerställd diagnos kan mutationer idag påvisas hos ungefär 90 %. Genetisk testning är oftast inte nödvändig för att ställa diagnos, men kan vara värdefull hjälp vid tveksamma fall och små barn med endast ett diagnostiskt kriterium. Genetisk diagnostik behövs också i de fall där fosterdiagnostik önskas.

Eftersom den kliniska bilden är så varierande kommer behovet av medicinska insatser att vara olika mellan drabbade barn.

Alla barn bör följas årligen av en intresserad pediater.

De svårast drabbade barnen kräver en multidisciplinär uppföljning.

Vid misstanke om synnedsättning/synfältspåverkan eller neurologiska symtom bör MR av skalle eller rygg utföras omgående. Neuroradiologi behöver däremot inte genomföras som baseline-undersökning. Vid MR av individer med NF1 ses ofta, i upp till 80 % av fallen, s.k. UBOs (unidentified bright objects) vars etiologi och betydelse är oklar. Förändringarna förändras ofta mellan upprepade MR och kan försvinna under uppväxten. Ett samband mellan UBOs och inlärningssvårigheter har diskuterats.

Förslag till medicinsk uppföljning för olika åldersgrupper:

Spädbarn:

Café au lait fläckar kan finnas från födseln eller komma under de första åren liksom plexiforma neurofibrom. Multipla café au lait-fläckar hos ett litet barn utan familjehistoria fyller ej de diagnostiska kriterierna men diagnosen måste misstänkas starkt och barnet bör erbjudas uppföljning som vid NF1. Även opticusgliom kan debutera under första året. Tibiadysplasi visar sig som böjning av underbenet och vid denna komplikation är

Handläggare: Christina Strömbeck/Karolinska/SLL; Susanne Skullman/Karolinska/SLL
Fastställare: Eva Weidenhielm Broström/Karolinska/SLL
Organisation: BM3

Dokumentnr: Kar1-1223
Version: 1
Giltig fr o m: 2012-08-15
Utskriftsdatum: 2015-05-08

frakturprofylax mycket viktig.

Barn med säker diagnos eller stark misstanke följs med läkarkontroll var 6-12 månad. Kontakt med barnoftalmolog ska etableras för årliga kontroller. Vid misstanke om skelettmanifestation kontaktas barnortoped.

Föräldrarna bör erbjudas genetisk rådgivning.

Förskoleåldern:

Freckling debuterar ofta vid 3-5 åå, och opticusgliom är vanligast förekommande mellan 4 och 6 åå. Säker klinisk diagnos kan hos nästan alla ställas vid 4-6 åå.

Årlig undersökning av ögonbottnar och synskärpa rekommenderas under de första 8-10 åren.

Vid misstanke om opticuspåverkan ska MR utföras omgående.

Vid den årliga undersökningen bör blodtryck och rygg kontrolleras. Risken för skolios är störst mellan 6-10 åå.

Eftersom inlärningssvårigheter är så vanliga bör indikationen för ***psykologtestning*** inför skolstart vara vid för att ge dessa barn möjlighet till optimal skolstart.

Skolåldern/tonåren:

Cutana neurofibrom ses i enstaka fall redan i förskoleåldern, men är vanligare efter puberteten. Kontakt med hudläkare eller plastikkirurg blir aktuell vid behov av extirpation. ***Efter puberteten rekommenderas läkarkontroll var 12-24 månad*** med kontroll av rygg och blodtryck. Blodtrycksökning vid NF1 är oftast essentiell men kan vara kopplad till njurartärstenos eller feokromocytom. Efter 10 åå kontroll hos oftalmolog vid synfunktionsrelaterade symtom.

Kortvuxenheten är sällan korrelerad till brist på tillväxthormon.

De äldre ungdomarna bör också informeras om NF1-relaterade problem under vuxenåren samt genetiken vid NF1.

Tumörutveckling:

Risken att utveckla benigna och maligna tumörer är ökad vid NF1. Riskökningen är relativt låg och gäller främst ovanliga tumörformer som feocromocytom och maligna nervskidetumörer. Möjligen föreligger också en något ökad risk för utveckling av bröstcancer.

Opticusgliom:

Om opticusgliom påvisats följs barnet i samråd med barnonkolog. Vid tilltagande synpåverkan eller tillväxt av gliom ges cytostatikabehandling. Under och efter behandling följs barnet med MR.

Plexiforma neurofibrom:

Risk finns för utveckling av malign tumör. Vid tillväxt eller andra lokala symtom bör MR utföras.

Handläggare: Christina Strömbeck/Karolinska/SLL;Susanne Skullman/Karolinska/SLL
Fastställare: Eva Weidenhielm Broström/Karolinska/SLL
Organisation: BM3

Dokumentnr: Kar1-1223
Version: 1
Giltig fr o m: 2012-08-15
Utskriftsdatum: 2015-05-08

Cutana neurofibrom övergår inte till maligna former.

JML – juvenil myeloid leukemi:

Denna mycket ovanliga form av barnleukemi är överrepresenterad vid NF1.

Feokromocytom:

Risken är något ökad vid NF1. Följ blodtryck vid de årliga kontrollerna.

Även om risken för maligna tumörer är ökad vid NF1 är ändå dessa tumörformer mycket ovanliga framförallt under barnåren.

Referenser:

1. Neurofibromatosis 1, Gene Reviews, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1109/>
2. Huson SM, Hughes RAC. The Neurofibromatoses: A pathogenetic and clinical overview, Chapman and Hall Medical, London, 1994
3. Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC, Korf B, Marks J, Pyeritz RE, Rubenstein A, Viskochil D. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *Jama* 1997;**278**:51-57.

**Dr Britt-Marie Anderlid
Dr Ylva Ståhl**

**Neuropediatrika programmet,
Astrid Lindgrens Barnsjukhus
samt
Kliniskt genetiska avdelningen
Karolinska Sjukhuset**

070919 rev. 130514

Handläggare: Christina Strömbeck/Karolinska/SLL; Susanne Skullman/Karolinska/SLL
Fastställare: Eva Weidenhielm Broström/Karolinska/SLL
Organisation: BM3

Dokumentnr: Kar1-1223
Version: 1
Giltig fr o m: 2012-08-15
Utskriftsdatum: 2015-05-08

Versionshistorik

Varje dokument bör innehålla en historik som för varje version talar om vad som ändrats, vem som gjort ändringen och när ändringen gjordes.

Version	Datum	Förändring och kommentar	Ansvarig
2			

Handläggare: Christina Strömbeck/Karolinska/SLL;Susanne Skullman/Karolinska/SLL
Fastställare: Eva Weidenhielm Broström/Karolinska/SLL
Organisation: BM3

Dokumentnr: Kar1-1223
Version: 1
Giltig fr o m: 2012-08-15
Utskriftsdatum: 2015-05-08