

NEUROFIBROMATOS TYP 1

Handläggningsstöd 2023-03-31

Författare:

Britt-Marie Anderlid, överläkare Klinisk Genetik, Karolinska Universitetssjukhuset Solna
Sofia Hylén, bitr överläkare Neurologiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Solna
Ekaterina Kuchinskaya, överläkare Klinisk Genetik, Linköpings Universitetssjukhus
Ann Nordgren, överläkare Klinisk Genetik Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg
Björn Sigurdsson, specialistläkare, Barnneurologi, Skånes Universitetssjukhus, Lund
Elizabeth Skantz, specialistläkare, Barnneurologi, Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Karolinska
Universitetsskliniken Solna
Maria Parasyri, specialistläkare, Drottning Silvias Barnsjukhus, Göteborg
Bianca Tesi, specialistläkare, Klinisk Genetik, Karolinska Universitetssjukhuset Solna
Emma Tham, överläkare, Klinisk Genetik Karolinska Universitetssjukhuset Solna
Barbro Westerberg, överläkare, Drottning Silvias Barnsjukhus, Göteborg

Arbetsmetod:

Gruppen har gått igenom internationella, svenska och europeiska riktlinjer för uppföljning av NF1, granskat den bakomliggande evidensen för dessa och anpassat dem till svenska förhållanden. Se referenslista.

Innehåll:

Målgrupp	2
Bakgrund och diagnos	3
Symtom	3
Komplikationer	4
Genetik	5
Genetisk diagnostik	5
Symtom och uppföljning i olika åldersgrupper	6
Spädbarn	6
Uppföljning spädbarn	6
Förskoleåldern	7
Uppföljning förskoleåldern	7
Skolåldern/tonåren	7
Uppföljning skolålder/tonår	7
Vuxna	8
Genetisk vägledning	9
Tumörutveckling hos barn	10
CNS tumörer	10
Prognostiska faktorer	10
Behandling	10
Plexiforma neurofibrom	10
JML – juvenil myeloid leukemi	11
Feokromocytom	11
Allmänt	11
Tumörutveckling hos vuxna	11
Malign nervskidetumör (MPNST)	12
Bröstcancer	12
Andra tumörer	12
Differentialdiagnoser till NF1	13
Referenser	14

Målgrupp

Läkare i öppen och sluten vård.

Bakgrund och diagnos

Neurofibromatos typ 1 (NF1) är en autosomalt dominant sjukdom med tydliga hudsymtom och som leder till en ökad risk för skelettkomplikationer, kognitiva svårigheter samt att utveckla benigna och maligna tumörer. Symtombilden är mycket varierande även mellan individer i samma familj. Hälften av fallen är nymutationer och övriga är nedärvda från en förälder med NF1. Diagnosen kan i de flesta fall ställas utifrån kliniska symtom och kan i majoriteten av fallen bekräftas genetiskt. Incidensen av NF1 är ca 1 på 3000 levande födda.

Följande diagnostiska kriterier för NF1 fastställdes av NIH 1988 och har reviderats 2021:

Två eller fler kriterier krävs för klinisk diagnos.

- *Sex eller fler café au lait fläckar (0,5 cm eller större hos barn och 1,5 cm eller större hos vuxna)*
- *Freckling i ljumskar och/eller armhålor*
- *Fler än två kutana neurofibrom eller ett eller fler plexiforma neurofibrom*
- *Två eller fler Lisch noduli eller två eller fler koriendoala ögonförändringar, typiska för NF1*
- *Typisk skelettmanifestation – tibiadysplasi, kilbensdysplasi eller falsk led*
- *Förälder med NF1*
- *Positiv mutationstest i blod (heterozygot patologisk NF1 variant)*

Symtom och komplikationer

Symtomen vid NF1 varierar mellan individer och mellan olika åldersgrupper:

- **Café au laitfläckar (CaL)**, större hyperpigmenterade hudfläckar, är den vanligaste manifestationen vid NF1, finns ofta redan vid födelsen och ses hos nästan alla vid 4 års ålder. Enstaka CaL fläckar (upp till 3 st) är vanligt förekommande även hos individer som inte har NF1. Fler än 6 CaL fläckar hos ett barn under 2 år utan familjehistoria fyller ej de diagnostiska kriterierna men diagnosen är mycket sannolik, och barnet bör erbjudas uppföljning som vid NF1 och genetisk testning övervägas.
- **Freckling**, fräknelika, mindre hyperpigmenterade fläckar, är mer specifika och debuterar under förskoleåldern och ses i intertriginösa områden som axiller och ljumskar hos majoriteten (85%).
- **Kutana neurofibrom**, mindre icke-pigmenterade hudknutor, debuterar oftast från tonåren eller i vuxen ålder och ses hos nästan alla vid 40 års ålder.
- **Plexiforma neurofibrom**, större, diffusa ibland hyperpigmenterade svullnader i huden eller svullnader av nervskidor kring större, djupare nerver, är medfödda men kan växa över tid och leda till smärta eller neurologiska symtom. Ytligt belägna uppmärksammas enkelt, medan inre plexiforma neurofibrom endast påvisas vid

symtom och uppföljande MR-undersökning. Livstidsrisken för att ett plexiformt neurofibrom övergår i en malign perifer nervskidetumör (MPNST) är ca 10%.

- **Kortvuxenhet.** Ungefär hälften av individer med NF1 är kortare än förväntat i familjen och kortvuxenheten är sällan kopplad till brist på tillväxthormon. Det är också vanligt med ett relativt stort huvudomfång.
- **Lisch noduli** är godartade hamartom i iris, som bäst kan diagnostiseras med spaltlampa. Debuterar från sen förskoleålder och kan påvisas hos 95% av vuxna.
- **Skolios** förekommer hos cirka 10% och är av två olika typer, dels en snabbt progredierande typ kopplad till kotdysplasi, vanligast mellan 6 och 10 år, dels skolios med senare debut utan kotdysplasi.
- **Tibiadysplasi**, försvagning av tibia, visar sig som anterolateral böjning av underbenet och leder till risk för svårläkt fraktur och falsk led. Dysplasi kan även förekomma i andra långa rörben.
- **Juvenila xanthogranulom**, små upphöjda, ofta gul- till orangeaktiga papler är relativt vanliga under de första levnadsåren. De försvinner spontant och har inte säkert kunnat kopplas till ökad sjuklighet.
- **Neuropsykiatriska svårigheter** är vanligare vid NF1 än i bakgrundsbefolkningen. ADHD-symtom är ofta förekommande och rapporteras hos ca 15 %, och även risken för autismsymtom är ökad. Sömnstörningar och depression är vanligt.
- **Inlärningsproblem** förekommer hos fler än hälften av barn med NF1. Barnen har då svårigheter med visuo-spatiala uppgifter, minne, uppmärksamhet och koordination. Lindrig intellektuell funktionsnedsättning ses hos 4-8%, men svagare begåvning är frekvent.
- **Opticusgliom**, vilket vid neuroradiologisk undersökning med MR kan påvisas i cirka 15% av fallen. De flesta är asymtomatiska, och behandling (cytostatika) ges endast vid symtom, vilket förekommer hos cirka 2 % av barnen. De kan vara uni- eller bilaterala och lokaliserade i orbita, synnerv eller i längs synstrålningen. Typiskt är de lokaliserade framför synnervskorsningen. De diagnostiseras oftast mellan 4 och 6 års ålder och det är ovanligt med tillväxt efter 10 års ålder. Neuroradiologi behöver inte genomföras som baseline-undersökning (eftersom behandling endast sker vid symtom).
- **Hypertoni** är vanligen essentiell men kan vara orsakad av njurartärstenos eller feokromocytom. Hypertoni förekommer hos 15-20% och är vanligare hos vuxna än hos barn.
- **Kärlstenoser.** Njurartärstenos kan vara orsak till hypertoni.
- **FASI** Vid MR av individer med NF1 ses ofta, i upp till 80% av fallen hos barn, UBO/FASI (unidentified bright objects/focal areas of hyperintensity) 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 men inte verifierats utöver för lokalisering i thalamus, där ett samband föreligger.

- **Malign perifer nervskidetumör (MPNST)** kan uppstå i plexiforma neurofibrom. Risken uppskattas till 10 % under livstiden. Det finns en ökad risk hos individer med många/stora plexiforma neurofibrom, samt eventuellt vid vissa specifika mutationer.
- **Feokromocytom.** Vid NF1 föreligger en något ökad risk för feokromocytom (1%), men mycket sällan under barndomen. Symtom kan vara förhöjt blodtryck.
- **Glomustumörer i fingrarna – ovanliga och benigna, men orsakar ömhet, svår paroxysmal smärta och köld-känslighet i fingertopparna. Behandlas med kirurgi.**
- **Andra tumörer.** Vid NF1 är risken för vissa andra ovanliga tumörer något ökad som gastrointestinal stromatumör (GIST), paragangliom och rhabdomyosarkom. Hos vuxna ses även en viss ökad risk för astrocytom och glioblastom. Risken för tidigt debuterande (före 50 år) bröstcancer är också något ökad.

Genetik

- NF1 orsakas av skadliga genförändringar, mutationer, i NF1-genen. Nedärvningen är autosomt dominant.
- Ca 50% har ärvt anlaget från en förälder med sjukdomen. Risken för syskon blir då 50% att ärva anlaget, likaså för patientens framtida barn.
- Ca 50% har så-kallad nymutation, dvs att mutationen i NF1-genen har skett i ägget eller spermien. Risken för att ytterligare ett syskon med får sjukdomen blir då mycket låg (<1%) men patientens framtida barn har 50% risk att ärva anlaget. Om nymutation sker under de första celldelningarna efter befruktningen återfinns anlaget enbart i en del kroppens celler, s.k. mosaicism. Mosaicism kan misstänkas när NF1-tecken är begränsade till en kroppshalva eller en specifik kroppsdel.
- Geno-fenotyp korrelationer finns beskrivet för ett fåtal varianter, men saknar praktisk betydelse i de flesta fallen. Större deletioner omfattande *NF1* och *SUZ12* generna samt missense varianter i kodoner 844-848 har associerats med högre risk för MPNST.

Genetisk diagnostik

Diagnosen kan oftast ställas utifrån kliniska diagnostiska kriterier (se ovan). Mutationsanalys kan dock användas för att bekräfta diagnosen, konfirmera diagnos innan en klinisk diagnos kan sättas (t.ex. hos små barn med endast ett diagnostiskt kriterium) samt skilja NF1 mot andra differentialdiagnoser. En fastställd molekyllär diagnos är också en förutsättning för prenataldiagnostik för de familjer som önskar det.

Genetisk utredning bör omfatta både sekvensanalys och analys av deletioner/duplikationer i *NF1*-genen. Analyserna kan utföras på DNA isolerat från perifert blod och förväntas påvisa en sjukdomsorsakande genförändring i ca 85-90% av fallen med typisk bild av NF1. Detta betyder att genetisk diagnostik kan användas för att bekräfta diagnosen, men ett normalt analysresultat kan inte utesluta diagnosen.

Samtidig analys av *SPRED1*-genen rekommenderas då det är svårt att skilja NF1 från Legius syndrom hos patienter med enbart kutana tecken på NF1 (se differentialdiagnoser).

De flesta laboratorier i Sverige erbjuder idag genetiska analyser baserade på massiv parallellsekvensering (även kallad "next-generation sequencing"). Det är vanligt att genetisk diagnostik numera utförs med hjälp av olika genpaneler och innehållet kan skilja sig emellan olika laboratorier. Vi rekommenderar att gener associerade med CMMRD (se differentialdiagnoser) inte testas hos alla utan vid klinisk misstanke och efter genetisk vägledning.

Om en patogen variant inte kan påvisas vid fastställd eller misstänkt klinisk diagnos eller vid misstanke om mosaicism rekommenderas kontakt med Klinisk Genetisk avdelning för ställningstagande till vidare utredning. Genetisk utredning genom RNA-analys från EDTA-blod eller DNA från 2 olika affekterade vävnader är då alternativ.

Vid fynd av oklara genetiska varianter rekommenderas kontakt med Klinisk Genetisk avdelning för ställningstagande till vidare utredning. Oklara genetiska varianter kan inte användas för anlagsbärartest / prenataldiagnostik. Förnyad bedömning efter några år rekommenderas.

Symtom och uppföljning i olika åldersgrupper

Spädbarn

Symtom och komplikationer:

Café au lait fläckar
Opticusgliom
Tibiadysplasi
Plexiforma neurofibrom

Uppföljning:

- Barn med säker diagnos eller stark misstanke följs med *läkarkontroll var 6-12 månad*.
- Kontakt med *barnoftalmolog* ska etableras för *kontroller minst varje halvår upp till 4 år, därefter årligen till 10 år*.
- Vid misstanke om *skelettmanifestation* kontaktas *barnortoped*, eftersom frakturprofylax är mycket viktig vid tibiadysplasi
- **Överväg genetisk testning**
- Föräldrarna bör erbjudas *genetisk vägledning* och familjeutredning

Förskoleåldern

Symtom och komplikationer:

- *Freckling*
- *Lisch noduli*
- *Opticulgliom*
- *Kortvuxenhet*
- *Skolios*
- *Hypertoni*
- *Juvenila xantogranulom*
- *Svårigheter med koncentration och uppmärksamhet*
- *Symtom inom autismspektrum*

Uppföljning:

- **Årlig undersökning av ögonbottnar, synfält och synskärpa** rekommenderas under de första 10 åren, med tätare undersökningar under de första 4 åren. Vid misstanke om opticuspåverkan ska MR utföras omgående. Neuroradiologi behöver inte genomföras som baseline-undersökning (eftersom behandling endast sker vid symptom).
- Vid den årliga undersökningen bör **blodtryck och rygg** kontrolleras.
- Eftersom lindriga inlärningssvårigheter är så vanliga bör indikationen för **psykologtestning inför skolstart** vara frikostig för att ge dessa barn möjlighet till optimalt stöd vid skolstart. Överväg **neuropsykiatrisk utredning**.
- Klinisk diagnos kan ofta ställas från 6 års ålder då genom tillkomst av freckling och/eller Lisch noduli
- Om inte tidigare gjord, överväg genetisk testning och remiss för genetisk vägledning för föräldrar

Skolåldern/tonåren

Symtom och komplikationer:

- *Kutana neurofibrom*
- *Kortvuxenhet*
- *Skolios*
- *Hypertoni*
- *Inlärningsproblem*
- *Neuropsykiatriska svårigheter*

Uppföljning:

- Läkarkontroll efter puberteten rekommenderas var 12-24 månad.
- Fortsatt kontroll av **blodtryck, rygg, synfunktion och neuropsykiatriska symtom**.

NEUROFIBROMATOS TYP 1 - Handläggningsstöd

- Blodtrycksökning vid NF1 är oftast essentiell men kan vara kopplad till njurartärstenos eller feokromocytom.
- Efter 10 års ålder kontroll hos oftalmolog vid synfunktionsrelaterade symtom men ej regelbunden kontroll.
- Kutana neurofibrom som ger symtom kan åtgärdas kirurgiskt
- Överväg kognitiv testning och neuropsykiatrisk utredning vid symtom
- De äldre ungdomarna bör också informeras om NF1-relaterade problem under vuxenåren samt ärftlighet.
- Om inte tidigare gjord, överväg genetisk testning och remiss för genetisk vägledning för föräldrar och tonåring.

Tonåringar med tidigare opticusgliom eller plexiforma neurofibrom rekommenderas remiss till neurolog vid övergång till vuxenvård. Övriga remitteras till allmänläkare.

Vuxna

Symtom och komplikationer:

- **Neuropsykiatrisk funktionsnedsättning**
- **Hypertoni**
- **Kutana neurofibrom**
- **Tillväxt av plexiforma neurofibrom upp till 30åå**
- **Tumörutveckling**
- **Osteoporos (vid tidigare ålder än normalpopulationen)**
- **Sömnstörningar**
- **Depression**

Uppföljning

- Alla nydiagnosticerade vuxna NF1-patienter rekommenderas bedömning av neurolog.
- Vid överföring till vuxenvård, rekommenderas remiss till neurolog för alla med opticusgliom eller plexiforma neurofibrom
- Neurolog överväger om fortsatt uppföljning med MR är aktuell. Patienter med opticusgliom och plexiforma neurofibrom bör följas neuroradiologiskt till 30 åå men enligt individuell utformat program
- Erbjud psykosocialt stöd.

Överväg arbetsförmågebedömning och kognitiv utredning

→ Om misstanke om neuropsykiatrisk funktionsnedsättning; remittera till neurolog eller relevant mottagning.

→ Om organspecifika symtom - remittera vid behov till organspecialist

→ Om patienten inte har redan fått genetisk vägledning i vuxen ålder och familjeutredning; remittera till Klinisk Genetik

Årlig blodtrycksmätning

Hypertoni är vanligt och är i de flesta fallen essentiell. Åtgärda eventuella riskfaktorer för hypertoni. Det finns även en ökad risk för NF1-associerad vaskulopati, feokromocytom och njurartärstenos (ffa före 30år). Vid labil/refraktär hypertension kontrolleras katekolaminer i urin eller p-metoxikatekolaminer samt S-krea, P-renin, elektrolyter. Om avvikelser, ställningstagande till MR buk med frågeställning feokromocytom och/eller angio-CT för utredning av njurartärstenos. Liberalt med kontroll av P-metoxikatekolaminer före kirurgi.

Klinisk kontroll

Bör ske varje till var tredje år. Bedöm nytillkomna knölar/smärta/nervpåverkan/andra tumörsymtom. Patienter med NF1 har en ökad risk för tumörutveckling, främst benigna men även maligna. Den vanligaste maligna tumören är MPNST, som utvecklas från en internt/plexiformt neurofibrom före 30 år, men andra tumörer kan förekomma och man bör vara liberal med bilddiagnostik/punktion för utredning.

Under graviditet

Liberalt med kontroll av P-metoxikatekolaminer före graviditet. Remittera till MVC för extra kontroller av blodtryck (ökad risk för pre-eklampsi, placentaavlossning, kärlkomplikationer och tillväxt av neurofibrom).

Kvinnor

Alla kvinnor rekommenderas egenkontroll av bröstet från 30 år och minst standardmammografi-screening från 40år. Vid 30 år, rekommenderas även remiss till enhet som tar hand om patienter med ärftlig risk för bröstcancer för individuell bedömning av kontroller baserat på bröst-täthet, neurofibrom i bröstet samt familjehistoria.

Alla från 40 år

Vid kontroller, utför en individuell riskbedömning avseende osteoporos. Liberalt med DEXA-mätning och prover (Ca, vitamin D, fosfat, PTH). Överväg vitamin-D behandling som profylax.

Genetisk vägledning

Bör erbjudas alla som ej tidigare fått
Bör inkludera information om nedärvningsmönster, risk för barn/syskon och relevant information om prenataltestning

Tumörutveckling - Allmänna ord

Individer med NF1 har en ökad risk för tumörutveckling, men i de flesta fallen är inte riktade kontroller indicerade. Däremot bör man vara liberal med utredning av nytillkomna symtom. Eftersom strålning är en riskfaktor för tumörutveckling hos dessa individer bör eventuell screening göras med metoder utan högdos-strålning. Detsamma gäller tumörbehandling när detta är möjligt, t.ex. rekommenderas i första hand radikal kirurgi istället för sektorresektion och strålning vid bröstcancer.

Tumörutveckling hos barn

CNS tumörer

De vanligaste CNS-tumörerna är olika gliom lokaliserade till hjärnstam, lillhjärna och optikusnerven. 54% är asymtomatiska och 88% av dem man hittar behöver inte behandling.

Optikusgliom (OPG) är vanligast och utgör 50% av hjärntumörerna vid NF1. Incidens 20%. Hjärnstamsgliom 18%, cerebellum 4,5%, mellanhjärna 13% och i storhjärnsloberna 13%. Oftast upptäcks tumörerna mellan 5 och 7 års ålder. Av gliomen är pilocytära astrocytom grad I vanligast, men gliom av högre grad förekommer och har sämre prognos. Högre mortalitet i hjärntumör hos barn med NF1 jämfört med andra barn (förutom OPG). Om opticusgliom påvisats följs barnet i samråd med barnonkolog. Vid tilltagande synpåverkan eller tillväxt av gliom ges cytostatikabehandling. Manifest försämring är tapp med 0,2 eller mer i synskärpa.

Vid OPG kan olika former av synförändring uppstå, även hydrocefalus beroende på lokaliseringen. Vid cerebellära gliom kan synpåverkan också finnas samt balansstörning och huvudvärk. Vid mer maligna former (glioblastom) kan allmänt försämrat mående, viktnedgång och illamående vara symtom

Prognostiska faktorer

Ålder vid upptäckt – sämre prognos hos äldre barn

Symtom – svårbedömt men asymtomatiska bättre.

Sämre med andra tumörer än OPG eller hjärnstamsgliom.

Plexiforma neurofibrom

Neurofibrom finns i olika typer, som beskrivs som dermala (vanliga på huden), subkutana (diffusa), nodulära (interna) och plexiforma (interna). Plexiforma neurofibrom är medfödda men börjar sedan växa under barndomen i varierande grad för avta i tillväxt i vuxen ålder. Risk finns för utveckling av malign tumör (MPNST) framför allt vid plexiforma neurofibrom och maligniseringsrisken står i proportion till tumörmassan. Se även Carton C et al 2022, "ERN GENTURIS tumour surveillance guidelines" för mer information om riskfaktorer för MPNST. Uppskattningsvis 10 % av alla med NF1 utvecklar under barndomen ett hotfullt växande eller svårt symptomgivande plexiformt neurofibrom. Vid klinik förenligt med tumörmassa görs MRT frikostigt. Plexiforma neurofibrom handläggs med expektans och

MRT-kontroller och/eller tumörreducerande kirurgi och/eller behandling (MEK-hämmare). Vid skärpt malignitetsmisstanke (invasivt växtsätt), påtaglig storlek, ökade symptom görs FDG-PET, eventuellt följt av biopsi som inriktas emot tumörområde med hög metabolism. Notera att enkla vanliga kutana neurofibrom övergår inte till maligna former.

Tumörreducerande kirurgi är ofta svårt. Behandling med MEK-hämmare (selumetinib, som är godkänt, eller trametinib) är förenat med en del biverkningar (ffa torr hud, akne, nageltrång, hudinfektioner). Vid ett hotfullt växande eller symptomgivande plexiformt neurofibrom är dock behandling ofta fördelaktigt och har god effekt på att stoppa tillväxten samt hos 50-70% av tumörerna delvis krympa tumören. Således förväntas ingen radikal förändring av tumörvolymen men stoppad tillväxt och symptomlindring. Behandling tycks även ha en effekt på smärta. När behandling påbörjas liksom duration av behandling avgörs i samråd med insatta barnneurologer/onkologer och erfarenheten av dessa behandlingar ökar.

JMML – juvenil myelomonocytär leukemi

Denna mycket ovanliga form av barnleukemi är överrepresenterad vid NF1 men fortfarande mycket ovanlig. Även risken för ALL och AML är något ökad.

Feokromocytom

Risken är något ökad vid NF1 men är mycket ovanligt hos barn. Följ blodtryck vid de årliga kontrollerna.

Allmänt

Även om risken för maligna tumörer är ökad vid NF1 är ändå dessa tumörformer ovanliga. Malignitetsrisken genom livet är 50% för en individ med NF1 jämfört med 30% för en frisk person. Av dessa extra 20 procent är hälften (10%) kopplad till malignitet tidigare i livet och utgörs då typiskt av optikusgliom eller MPNST. De övriga 10% kommer senare i livet.

Tumörutveckling hos vuxna

Malign nervskidetumör (MPNST)

Unga vuxna med plexiforma neurofibrom har en ökad risk för MPNST framförallt före 30 år. Den kumulativa risken för MPNST hos NF1 patienter är 8% vid 30år och 16% risk vid 85år. Tidig diagnostik är av vikt för prognosen, därför är det viktigt att efterfråga symtom (smärta, snabb tillväxt av en knöl, neurologiska symtom) och vara liberal med bilddiagnostik. Det finns ingen evidens för att bilddiagnostiska kontrollprogram skulle vara till gagn. Se mer information under barntumörer ovan.

Bröstcancer

Risken för bröstcancer är något förhöjd före 50 år, men den absoluta risken är fortfarande låg. Små studier tyder på en sämre prognos hos NF1 kvinnor med bröstcancer, kanske delvis p.g.a. att bröstcancer inte misstänks hos så unga kvinnor vilket fördröjer diagnosen. Risken påverkas också av familjehistorien. Dessutom kan neurofibrom förekomma i bröstet och dessa kan dels leda till falskt positiva fynd med bilddiagnostik och dels försvåra diagnostiken av en eventuell tumör. Därför rekommenderas alla kvinnor med NF1 information om egenkontroll av bröstet från 30 år samt en individuell bedömning av bröstkontroller baserat på bröst-täthet, förekomst av neurofibrom i bröstet samt familjehistoria.

Andra tumörer

Personer med NF1 har en ökad risk att utveckla tumörer i vuxen ålder, men det finns en låg absolut risk för varje enskild tumörsort. T.ex. finns en viss ökad risk för feokromocytom, GIST, duodenala tumörer, sarkom, maligna gliom, glomustumörer i fingertoppar, men även andra tumörer. Man rekommenderar inga regelbundna kontroller, men man bör vara liberal att utreda nytillkomna symtom som kan bero på en tumör. Notera att benigna interna neurofibrom kan vara svåra att skilja från en malignitet, varför en noggrann utredning innan kirurgi/behandling rekommenderas inklusive FDG-PET och om möjligt biopsi från eventuellt högmetabolt område.

Tabell 1. Differentialdiagnoser till NF1

Även om det finns fler rasopatier än nedan liksom andra sjukdomar som kan erinra om NF1 går de inte med den mest typiska förändringen för NF1, nämligen cafe au lait-fläckar (CaL). Observera att andra pigmentrubbingar som lentigo kan misstas för CaL.

Syndrom	Gen	Ned- ärvning	Gemensamt med NF1	Ej Gemensamt med NF1	Testning rekommendation
Legius syndrom	<i>SPRED1</i>	AD	CaL, freckling	Utvecklar inte neurofibrom och de övriga icke-kutana symtomen av NF1	SPRED1 bör testas hos alla barn med kutana NF1 symtom och negativ NF1-analys
Noonans syndrom, inkl Noonans syndrom med multipel lentiginos	<i>PTPN11, KRAS, BRAF, MAP2K1, NRAS, RAF1, RIT1, SOS1</i>	AD	Freckling, CaL Kortvuxenhet Lentigo OBS! Ca 12% av individer med NF1 har en Noonan fenotyp utöver NF1 fenotyp	Dysmorfa drag, pulmonalisstenos	Vissa gener kan ingå i .k. "neurofibromatos" panel. Testning av dessa gener är särskilt viktigt hos individer som även uppvisar symtom i Noonans spektrum.
Constitutional mismatch repair deficiency	<i>PMS2, MSH2, MSH6, MLH1</i>	AR	CaL (finns i OMIM)	Tumörrisk som är annorlunda från NF1: risk för tumörutveckling i barndomen (GI cancer, lymfom, hjärntumörer)	Testas vid misstanke och efter genetisk vägledning
Fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrom	<i>GNAS</i> aktiverande varianter	Somatisk	CaL, men oftast större och med oregelbundna kanter	Fibrös dysplasi	Testas vid misstanke

Referenser

- Friedman JM. Neurofibromatosis 1. 1998 Oct 2 [Updated 2022 Apr 21]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1109/>
- Huson SM, Hughes RAC. The Neurofibromatoses: A pathogenetic and clinical overview, Chapman and Hall Medical, London, 1994
- 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
- Garcia-Romera, MT et al, Mosaic Neurofibromatosis type 1: A systematic Review *Pediatric dermatology* 2016
- Bergqvist C et al, Neurofibromatosis 1 French national guidelines based on an extensive review since 1966, *Orphanet Journal of Rare Disease* 2020
- Miller DT et al, Health Supervision for Children With Neurofibromatosis Type 1. Clinical report 2019
- Suerink M et al, Constitutional mismatch repair deficiency as a differential diagnosis to neurofibromatosis type 1: consensus guidelines for testing a child without malignancy. *Cancer genetics* 2018
- Evans DG. Comprehensive RNA analysis of the NF1 gene in Classically Affected NF1 Affected Individuals Meeting NIH Criteria has High Sensitivity and Mutation Negative Testings is reassuring in Isolated Cases With Pigmentary Features Only. *E Biomedicine* 2016
- Legius E et al, Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation *Genetics in Medicine* 2021
- Peltonen S et al. Pediatric malignancies in NF1. *Cancer* 145; 2926-2932, 2019
- Guillmo J-S et al, Prognostic factors of CNS tumours in NF1. *Brain* 2002,126; 152-160
- Stewart DR et al. Care of adults with neurofibromatosis type 1: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*. 2018 Jul;20(7):671-682. PMID: 30006586
- Socialstyrelsens kunskapsstöd för sällsynta hälsotillstånd; Neurofibromatos typ 1, 2022
- Ben-Sachar S et al. Predicting neurofibromatosis type 1 risk among children with isolated café au lait spots,
- Nguyen R et al, Benign whole body tumor volume is a risk factor for malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1, *Journal of Neurooncology* 2014; 116: 307-313
- Albaghdai m et al, Value of a café-au-lait macules screening clinic: Experience from The Hospital for Sick Children in Toronto, *Pediatric Dermatology* 2022 Mar; 39(2): 205-210
- Carton C et al, ERN GENTURIS tumour surveillance guidelines for individuals with neurofibromatosis type 1. On behalf of the ERN GENTURIS NF1 Tumour Management Guideline Group. *eClinicalMedicine* 2023;56. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101818>

Huvuddokumentet ligger på <https://sfmg.se/dokument/riktlinjer/>
Ansvarig för dokumentet är Emma Tham, Klinisk Genetik, Karolinska