



Neurofibromatos 1

Minna Pöyhönen, specialistläkare i medicinsk genetik, Befolkningsförbundets genetiska klinik 2001, uppdaterad 10.6.2014 Minna Kankuri-Tammilehto, specialistläkare i medicinsk genetik, Norio-centret

ORPHA: 636

Nyckelord: Neurofibromatos 1, NF1, Von Recklinghausens sjukdom, neurofibromatosis 1, Von Recklinghausen disease, Von Recklinghausen's neurofibromatosis, café au lait-fläckar

I korthet

Den vanligaste formen av neurofibromatos är neurofibromatos1 (NF1), tidigare också kallad von Recklinghausens sjukdom. NF1 är ett ärftligt syndrom som inbegriper hud- och nervvävnad. Typiska symtom är ljusbruna hudfläckar, till färgen som "kaffe med mjölk", och godartade underhudstumörer. Sjukdomen nedärvs dominant och förekommer i samma utsträckning hos båda könen.

I allmänhet ställs diagnosen NF1 utgående från den kliniska sjukdomsbilden. I oklara fall kan man försäkra sig om rätt diagnos med hjälp av ett gentest. I över 95 procent av fallen hittar man en gendefekt (mutation).

Historia

År 1881 publicerade Friedrich Daniel von Recklinghausen termen neurofibrom för att beskriva de nerv- och bindvävstumörer som är typiska vid NF1. Under ett konsensusmöte år 1987 skapades diagnostiska kriterier för von Recklinghausen syndrom. Avsikten med kriterierna vara att särskilja syndromet från sådan neurofibromatos där det förekom intrakraniella tumörer. Man började därefter kalla von Recklinghausen syndromet NF1 och den senare sjukdomen för NF2. Då man i början av 1990-talet undersökte den genetiska bakgrunden till neurofibromatos konstaterade man att NF1 och NF2 har egna specifika sjukdomsgener och att de befinner sig i olika kromosomer.

Symptombild

Centrala drag vid NF1

Misstanken om NF1 väcks ofta redan i tidig barndom utgående från de för sjukdomen typiska pigmentförändringarna på huden, det vill säga café au lait-fläckarna. Barnet har oftast redan vid ett par års ålder flera ljusbruna, skarpt avgränsade fläckar som ligger i höjd med huden (café au lait-fläckar). Så gott som alla NF1 patienter har café au lait-fläckar (95 %).

Följande hudsymtom uppstår kring sex års ålder då fräknar i ljumskarna och armhålorna börjar uppkomma. Dessa förekommer hos ungefär 70 procent av patienterna. Båda hudförändringarna är ofarliga och orsakar främst eventuella lindriga kosmetiska olägenheter. Typiskt för sjukdomen är också att små neurofibrom bildas under huden i tonåren. De är vanligen stora som ärtor och är godartade bindvävstumörer som utgår från perifera nervtrådar. De förekommer oftast på huden eller i underhudsvävnaden, men de kan förekomma var som helst i samband med nerver, även i djupa nervstammar eller i ryggmärgen. Neurofibrom påvisas hos ungefär 95 procent av patienterna innan de uppnått vuxenålder och många har tiotals fibrom. Neurofibrom är ofarliga men de kan orsaka smärta, klåda och påverka utseendet.

Neurofibrom i anslutning till större nervrötter, som oftast upptäckts redan i barndomen eller lekåldern, heter plexiforma neurofibrom. Man antar att de är medfödda och ungefär 30 procent av NF1-patienter har dem. Plexiforma neurofibrom växer längs stora nerver och sträcker sig utan tydlig avgränsning till omgivande vävnad, till exempel ända in i muskler. De syns som oskarpa knölar och förorsakar asymmetri mellan vänster och höger

kroppshalva. Det finns en liten risk för malignitet (elakartade tumörer) vid plexiformt neurofibrom. Om det plötsligt uppstår en hård och smärtsam knöl i området kring neurofibromet ska man undersöka den noggrannare.

Hos en liten del av NF1-patienterna utvecklas redan före förskoleåldern en förtjockning av synnerven, ett så kallat opticusgliom. Gliomet är oftast godartat och orsakar sällan begränsningar i synfältet eller nedsatt syn.

De bruna fläckarna i ögats färglins (iris), irishamartom, dvs. Lisch noduli, uppkommer i tidig skolålder och så gott som alla vuxna NF1-patienter har dem (95 %). En ögonläkare kan upptäcka dem vid undersökning med mikroskop. Förändringarna är ofarliga och förekommer så gott som endast hos NF1-patienter.

Andra mera ovanliga fynd, som uppkommer endast hos en liten del av NF1-patienterna (3 %), är medfödd strukturell defekt i de långa rörbenen, pseudoartros, dvs. falsk led. Oftast lägger man märke till detta då barnet lär sig gå och en svaghet i skenbenet framkommer. Pseudoartrosen ökar risken för frakturer och medför långsammare läkning av benbrott. En del patienter saknar sfenoidalbenet i ögongropens bakvägg. Andra skelettförändringar som förekommer är aningen ökad risk för skolios under tillväxten. NF1-patienter är oftast något kortare än sina syskon och har något större huvud. NF1-patienter har en större risk för osteoporos, det vill säga benskörhet, redan som unga vuxna. Det gäller både kvinnor och män. Det förekommer en större risk för att personer med NF1 utvecklar högt blodtryck på grund av förträngning av njurartären eller godartade tumörer i eller vid binjuremärgen (feokromocytom).

Prognos

Hos barn med NF1 påträffar man oftare än hos andra barn motorisk klumpighet och svaghet i handens finmotorik. Det kan leda till att barnet har svårigheter att lära sig att gå och lär sig t.ex. att använda penna aningen senare än sina syskon. Ungefär hälften av barnen har inlärningssvårigheter, men NF1 påverkar vanligen inte intelligensnivån. Inlärningssvårigheterna kan underlättas med hjälp av olika stödåtgärder under skolgången. De tumörer som NF1 orsakar är vanligtvis godartade. Sjukdomen medför en något högre risk för elakartade tumörer i den perifera nervvävnaden (10 %). På grund av den ökade risken för tumörer är det viktigt med regelbunden uppföljning av såväl barn som vuxna.

Vad är orsaken till NF1?

NF1 beror på en gendefekt i NF1 genen. NF1-genprodukt, proteinet neurofibromin, har som sin viktigaste uppgift att reglera cellkommunikation via Ras-signaler. En defekt i NF1-genen medför att neurofibromin inte produceras som det borde. När det inte produceras normalt neurofibromin aktiveras Ras-signalerings på ett onormalt sätt vilket verkar predisponera för tumörbildning.

Diagnostisering

Diagnosen NF1 ställs kliniskt utifrån symptom och fynd som stämmer överens med fastställda kriterier för sjukdomen. En säker diagnos kan ställas om personen har minst två av följande fynd:

- cafe au lait-fläckar (minst 6 fläckar, vars storlek före puberteten överskrider 5 mm eller efter puberteten överskrider 15 mm)
- fräcknar i ljumskarna eller armhålorna
- neurofibrom (minst 2 vanliga eller 1 plexiformt)
- opticusgliom
- Lisch noduli i ögats iris (minst 2)
- störning i utvecklingen av skelettet: pseudoartros eller avsaknad av sfenoidalben i ögongropens bakre vägg
- första gradens släkting (förälder, barn eller syskon) har NF1
- med hjälp av genundersökning påvisad NF1-gendefekt (mutation)

I klara fall kan den kliniska symptombilden leda till diagnos. I oklara fall kan man fastställa NF1-diagnosen med gentest. Om till exempel en förälder med NF1 har ett barn vars första symptom endast är cafe au lait-fläckar kan man med hjälp av NF1-gentest fastställa diagnosen i ett tidigare skede än om man enbart utgår från den kliniska symptombilden. En tidig diagnostisering har stor betydelse, eftersom tidig uppföljning är viktig med tanke på den risk för tumörer som sjukdomen medför.

NF1-genen

NF1-genen är en stor gen och man har kunnat påvisa över 1 400 olika gendefekter i NF1-genen. Ett bortfall (deletion) av hela NF1-genen medför större risk för en svår sjukdomsbild. En specifik gendefekt, AAT-deletion i exon 17, medför en mycket mild symptombild, där patienten har cafe au lait-fläckar men inga neurofibrom. För övrigt är det för tillfället omöjligt att utifrån typen av gendefekt förutsäga sjukdomens svårighetsgrad, men man forskar fortfarande i huruvida typen av gendefekt inverkar på symptombilden. Eftersom metoderna för att undersöka gener är väl utvecklade kan man nuförtiden fastslå gendefekten hos en person med NF1 i 95 procent av fallen.

NF1-mikrodeletion-syndrom

Ibland kan man påvisa att NF1-genen saknas helt (deletion) och därtill de närliggande granngenerna. Då är det fråga om ett så kallat NF1-mikrodeletions syndrom, till vilket hör en svårare symptombild än vid NF1. Risken för följande symptom är förhöjd vid NF1-mikrodeletions syndrom: förekomsten av neurofibrom i tidig ålder, intellektuell funktionsnedsättning och avvikelse i hjärtats struktur. Risken för elakartade tumörer är större (16 %) än vid NF1-syndromet. Ibland hör en accelererad längdtillväxt till NF1-mikrodeletions syndromet.

Vård

Det är möjligt att behandla de symptom som hör till NF-1 och vården planeras individuellt med hänsyn till eventuella biverkningar. Neurofibrom som orsakar smärta eller har en negativ inverkan på utseendet kan antingen avlägsnas kirurgiskt eller behandlas av hudläkare med koldioxidlaser. I fall ett plexiformt neurofibrom orsakar besvär, såsom smärta eller känslobortfall, kan man förminska det kirurgiskt. Det kan inte avlägsnas helt på grund av att formen inte är tydligt avgränsad och att det växer in i närliggande vävnad. Opticus gliom kräver sällan vård, men vid behov behandlas det med mediciner eller operation. Nuförtiden behandlar man sällan opticus gliom med strålbehandling eftersom det har visat sig att det finns en risk för att en ny tumör bildas på det strålbehandlade området efter flera år eller årtionden. En neurokirurg bedömer om det finns behov av kirurgisk eliminering av ett neurofibrom i ryggmärgen ifall neurofibromet orsakar neurologiska problem för patienten. Eventuella elakartade tumörer behandlas enligt

vedertagen behandlingspraxis för den aktuella tumören. Med tanke på benstommen är det viktigt med tillräcklig tillförsel av D-vitamin och kalcium.

Behandlande läkare och tandläkare bör också veta om NF1-diagnosen så att de kan beakta detta vid undersökningar och vård av patienten.

Ärftlighet

I människans arvs massa finns 23 000 gener som i sin tur är placerade i kromosomer i kärnan av varje cell. NF1-genen är en av människans 23 000 gener.

Nedärvningsmönstret vid NF1-sjukdomen är dominant. Vid dominant nedärvning räcker det med att personen har fått NF1-genen från någondera föräldern för att få sjukdomen. För ett barn till en förälder med NF1 är alltså sannolikheten för att få NF1-gendefekten och insjukna i NF1 alltså 50 procent. Å andra sidan finns det också en 50 procentig chans att barnet får en normalt fungerande NF1-gen och därmed inte drabbas av NF1-sjukdomen.

Ungefär hälften av patienterna är den första i släkten som insjuknar i NF1. Hos de här patienternas föräldrar har man alltså inte kunnat påvisa symtom på NF1 eller en mutation i NF1-genen. Patienterna har en ny gendefekt (de novo-mutation) vilket betyder att mutationen har uppkommit i en könscell vid befruktningen. Ibland förekommer NF1-sjukdomen enbart lokalt (i så kallad mosaikform), vilket betyder att mutationen bara förekommer lokalt i vissa vävnader i kroppen.

Sjukdomens svårighetsgrad varierar märkbart från person till person, även hos personer inom samma familj. En del patienter har endast de för NF1 typiska hudförändringarna, medan ungefär 10–20 procent av patienterna lider av en betydligt svårare form med besvärliga tumörer.

Fosterdiagnostik

Om man känner till vilken gendefekt som finns i släkten är det möjligt att erbjuda fosterdiagnostik. Det är möjligt att i graviditetsvecka 11–12 i ett prov från moderkakan undersöka om fostret har fått NF1-genen av föräldern eller inte. Provresultatet ger inte information om sjukdomens svårighetsgrad eller prognos. Om familjen funderar på att använda sig av fosterdiagnostik är det bra att i god tid innan planerad graviditet få genetisk rådgivning. Det kan nämligen ta månader att få resultat från de eventuella

genetiska undersökningar som kan göras före graviditeten. Det är tekniskt möjligt att utföra embryodiagnostik, men det är utmanande och den vård som behövs medför biverkningar, och därutöver är metoden arbetsdryg

NF1-syndrom i Finland

NF1 är lika vanligt förekommande i Finland som i resten av världen. Förekomsten är 1/3 500 personer och i Finland har ungefär 1 500 personer NF1.

Uppföljning

En finländsk expertisgrupp håller som bäst på att uppdatera en praxis för uppföljning av NF1. Alla NF1-patienter hänvisas till regelbundna kontroller.

Stöd till familjerna

Finlands Neurofibromatosförbund (www.snf.fi) är aktivt och ordnar bland annat träffar och kamratstödsverksamhet för NF1-patienter och deras anhöriga. Man kan ställa frågor om FPA:s anpassningskurser till förbundet eller direkt till FPA.

Vägledning, information, stöd och kurser

Då en diagnos nyligen ställts, eller senare i livet, kan det finnas behov av att diskutera kring den sällsynta sjukdomen, om ärftlighet eller annat som är aktuellt.

Kontakta Maria Hintze, sakkunnig i genetisk vägledning: tfn 044 788 1078.

En sällsynt diagnos innebär ofta en stor omställning förutom för den person som fått diagnosen också för föräldrar, syskon och andra anhöriga. Det kan kännas naturligt att söka sig till andra som befinner sig i en liknande situation. Ta gärna kontakt om du vill hitta kamratstöd eller om du har frågor kring gruppverksamhet.

Kontakta Annika Nyman, handledare: tfn 050 400 2070

Webbsidor

På vår webbsida [här](#) hittar du länkar till information som på olika sätt berör frågor kring sällsynta sjukdomar.

[Suomen Neurofibromatoosiyhdistys ry](#)

[Neurofibromatoosi tyyppi 1 \(NF1\), Invalidiliiton Harvinaiset –yksikön julkaisema opas \(v. 2012\)](#)

[Orphanet: NF1 syndrome](#)

[Genereviews: NF1](#)

[Ågrenska: Neurofibromatos, typ 1, vuxenperspektivet 2014](#)

Källor

Peltonen S, Pöyhönen M, Koillinen H, Valanne L ja Peltonen J. Miten tunnistan neurofibromatoosin? [Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim 2014;130\(6\):619-25.](#)

Ferner RE, Huson SM, Thomas N, Moss C, Willshaw H, Evans DG, Upadhyaya M, Towers R, Gleeson M, Steiger C, Kirby A. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2007;44:81–88.

Heervä E, Leinonen P, Kuorilehto T, Peltonen S, Pöyhönen M, Väänänen K, Peltonen J. Neurofibromatosis 1-related osteopenia often progresses to osteoporosis in 12 years. *Calcif Tissue Int.* 2013 Jan;92(1):23-7.

Jouhilahti EM, Peltonen S, Heape AM, Peltonen J. The pathoetiology of neurofibromatosis 1. *Am J Pathol.* 2011;178(5):1932-9.

Roope A. Kallionpää, Elina Uusitalo, Sirkku Peltonen ja Juha Peltonen. Neurofibromatoosi 1:n suuri syöpäalttius edellyttää valpasta seurantaa. [Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim 2017;133\(20\):1877-84.](#)

Pöyhönen M, Leisti EL, Kytölä S, Leisti J. Hereditary spinal neurofibromatosis: a rare form of NF1? *J Med Genet.* 1997;34(3):184-7.

Terry AR, Barker FG 2nd, Leffert L, Bateman BT, Souter I, Plotkin SR. Neurofibromatosis type 1 and pregnancy complications: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(1):46.

Uusitalo E, Rantanen M, Kallionpää RA, Pöyhönen M, Leppävirta J, Ylä-Outinen H, Riccardi VM, Pukkala E, Pitkäniemi J, Peltonen S, Peltonen J. Distinctive Cancer Associations in Patients With Neurofibromatosis Type 1. [J Clin Oncol. 2016 Jun 10;34\(17\):1978-86.](#)

Visnapuu V, Pienihäkkinen K, Peltonen S, Happonen RP, Peltonen J. Neurofibromatosis 1 and dental caries. *Clin Oral Investig.* 2011;15(1):119-21.