

## **INLEIDING**

Deze brochure is een leerzaam hulpmiddel voor patiënten en gezinnen die geconfronteerd worden met één of andere vorm van neurofibromatose (NF), vroeger bekend als "de ziekte van Von Recklinghausen", tegenwoordig NF1 genoemd. Ze kan ook nuttig zijn voor klinisch personeel in het algemeen en voor wetenschappers die steeds meer belangstelling hebben voor deze intrigerende ziekte.

Deze brochure stelt eerst, en beantwoordt dan de vragen waar patiënten en gezinnen het meest mee zitten: Wat is NF1? Welke vorm kan de ziekte aannemen? Zal de ziekte blijven evolueren en hoe dan wel? Wat kan eraan gedaan worden? Waardoor wordt ze veroorzaakt? Is het erfelijk? Kan ze prenataal vastgesteld worden? En nog veel meer.

Terwijl deze vragen behandeld worden, mag de lezer niet vergeten dat NF1 een zeer wisselvallige ziekte is die zelden twee mensen op dezelfde manier of in dezelfde graad aantast.

Het is verkeerd de symptomen die het leven van NF patiënten beïnvloeden te veralgemenen. Het zou best kunnen dat ze helemaal niet van toepassing zijn op anderen, ze kunnen zelfs misleidend zijn. Kennis over de details van een ziekte kan verontrustend zijn, en wat NF1 betreft, is dit zeker zo. Maar in dit geval is precieze kennis nu juist een basis om de ernst van NF1 te relativiseren en om doordacht te beslissen of men al dan niet kinderen wil die een verhoogd risico op NF1 hebben.

Vaak willen patiënten en ouders gewoon de waarheid weten; ze willen betrouwbare feiten waarop ze hun hoop en hun angst kunnen baseren. Met alle respect voor deze bekommernis hoop ik dat de informatie die ik hier zal geven, zal helpen bij het verlichten van de zware last, de onzekerheid en de angst voor het onbekende, die inherent zijn aan het leven van vele NF1-patiënten.

## WAT IS NF1?

Naar schatting hebben 5500 Nederlanders één of andere vorm van neurofibromatose, meestal het type dat in 1882 werd beschreven door Dr. Friedrich Von Recklinghausen en dat nu NF1 wordt genoemd. De ziekte komt voor bij 1 op 3.500 mensen en maakt geen onderscheid tussen mannen of vrouwen, rassen of etnische afkomst. Alhoewel NF1 dus vrij algemeen voorkomt, bestaan over de ziekte, zoals u misschien wel weet, vele misverstanden.

Als men zegt dat een ziekte genetisch wordt bepaald, dan betekent dit meestal dat zich een specifieke, kleine verandering heeft voorgedaan in het erfelijk materiaal van deze persoon, d.w.z. in één van zijn of haar 46 chromosomen. In het geval van NF1 heeft deze verandering zich voorgedaan op een welbepaalde plaats in chromosoom 17. Deze verandering in de genen, ook wel mutatie genoemd, kan worden doorgegeven door één van de ouders die al NF1 heeft, of kan het gevolg zijn van een spontane mutatie (de novo) in het genetisch materiaal van de eicel of het sperma. Ten gevolge van de NF1 mutatie functioneren bepaalde cellen en weefsels niet meer normaal en deze veranderingen in de functie van het weefsel leiden uiteindelijk tot de kenmerken en complicaties die typerend zijn voor NF1.

Drie hoofdkenmerken zijn van belang om het stellen van de diagnose van NF1 toe te laten. Dit zijn (1) "café-au-lait" vlekken, (2) neurofibromen, en (3) kleine uitstulpingen op de iris van het oog die men "Lisch-nodulen" noemt.

In 1882 erkende dr. Von Recklinghausen het diagnostisch belang van de eerste twee symptomen. In 1937 erkende Dr. Lisch het belang van de knobbeltjes op de iris. Het samengaan van deze drie kenmerken is nog steeds de meest betrouwbare basis voor een correcte diagnose.

**Café-au-lait vlekken:** Dit zijn donkere plekken op de huid die erg veel lijken op doodgevone moedervlekken. Ze worden veroorzaakt door een verhoogde aanwezigheid van pigment (melanine) en ze variëren in grootte van heel klein tot vlekken met een diameter van een tiental centimeters. Bij de meeste NF1-patiënten zijn de "café-au-lait" vlekken aanwezig bij de geboorte of verschijnen ze tijdens het eerste levensjaar. Ze vormen vaak de eerste indicatie van NF1. Precies door die gelijkenis met moedervlekken wordt het belang van "café-au-lait" vlekken vaak miskend en genegeerd tot er zich later andere indicaties van NF1 voordoen. Dit gebeurt vooral wanneer er geen aanleiding is om NF1 te vermoeden, als geen van beide ouders de ziekte al heeft bijvoorbeeld. Een NF1 patiënt wordt getypeerd door minstens 6 "café-au-lait" vlekken die in grootte en aantal kunnen toenemen met de jaren. Op zich vormen "café-au-lait" vlekken geen enkel gevaar voor de gezondheid, maar ze zijn wel belangrijk voor de diagnose en ze kunnen ook op cosmetisch vlak problemen veroorzaken.

NF1 patiënten hebben ook vaak sproeten, **frecklings**, die eigenlijk niets meer zijn dan kleine "café-au-lait" vlekken. Ze staan verspreid over het hele lichaam, maar men vindt ze meestal in huidplooien zoals de oksel, tussen of onder de borsten bij vrouwen, in de lies of in vetrolletjes die het gevolg zijn van zwaarlijvigheid. Natuurlijk zijn niet alle mensen met sproeten NF1-patiënten.

**Neurofibromen:** De term "neurofibroom" betekent letterlijk een tumor bestaande uit zenuwcellen en vezelig weefsel dat rond die zenuwcellen zit. (De term 'tumor' verwijst enkel naar een vormeloze materie en wijst niet op kanker of kwaadaardigheid).

Een neurofibroom kan overal voorkomen waar zenuwweefsel aanwezig is, ook diep onder de huid, op organen, de ruggengraat of de hersenen, maar meestal vindt men ze net onder het huidoppervlak. Er bestaan twee soorten neurofibromen die elk een eigen inwendige structuur hebben en zich ook verschillend gedragen. Het eerste type omvat de compacte, knoopachtige tumoren die vrij algemeen voorkomen op de huid en op de zenuwen van nagenoeg alle pubers en volwassenen met NF1. Ze duiken meestal op in de puberteit en blijven vanaf dan toenemen in aantal en grootte.

Het tweede type zijn de **plexiforme neurofibromen**. Ze zijn onregelmatig van vorm, erg verspreid en dringen door in het omliggende weefsel.

Neurofibromen van beide types zijn goedaardig maar kunnen misvormingen veroorzaken in verschillende graden, omdat hun situering in het lichaam en hun grootte het functioneren van nabijgelegen weefsels en organen kan verstoren. Het aantal, de grootte en de plaats van neurofibromen zijn van belang bij het inschatten van de invloed van NF1 op het leven van het individu.

Bijna alle patiënten ondervinden een toename in zowel aantal als grootte van hun neurofibromen, maar er is een dermate markant verschil in de vorderingssnelheid bij elke patiënt, dat voorspellen onmogelijk wordt. Het is echter wel bekend dat neurofibromen van beide types zich gemakkelijker ontwikkelen en sneller groeien tijdens de puberteit en zwangerschap.

**Lisch-noduli:** Het derde karakteristieke kenmerk van NF1 is een klein knobbeltje of gezwel op de iris van het oog. Bij het stellen van de diagnose zijn Lisch-noduli heel belangrijk omdat er bij 90 procent van de NF1 patiënten van 6 jaar en ouder 1 of meer Lisch-noduli voorkomen. Lisch-noduli nemen meestal toe in aantal naarmate men ouder wordt, maar ze hebben geen negatieve invloed op het zicht of op de gezondheid in het algemeen.

Naast deze 3 anatomische kenmerken wordt NF1 gekarakteriseerd door 2 bijkomende symptomen die benadrukt moeten worden: (1) onregelmatige, maar onvermijdelijke vordering, en (2) een redelijke kans dat zich op termijn één of andere complicatie ontwikkelt, die we verder in deze brochure meer in detail zullen bespreken. Als we spreken over "vordering" in verband met NF1, dan houdt dit in dat de ziekte bij de meeste patiënten de neiging heeft om te verergeren. De term "onstandvastigheid" verwijst naar de grote verschillen in de symptomen, de ernst en de vorderingssnelheid van de ziekte bij verschillende patiënten. Het tempo waarmee de ziekte zich ontwikkelt kan op verschillende momenten in het leven van een patiënt totaal anders zijn.

## **WAT VEROORZAAKT NF1?**

Zoals eerder reeds werd gezegd, is NF1 een genetisch bepaalde ziekte die soms wordt geërfd van de ouders, maar soms ook het gevolg is van een spontane mutatie in het genetisch materiaal. Elke cel in het menselijk lichaam (behalve sommige cellen die met de voortplanting te maken hebben) bevat erfelijke gegevens onder de vorm van 46 kleine structuren die men chromosomen noemt. Elk chromosomenpaar kan je vergelijken met een doktersvoorschrift of een geheel van instructies voor die bepaalde persoon. Bij NF1 is een klein gedeelte van de informatie van chromosoom 17 verkeerd. Precies door deze foutieve informatie wordt de groei en de werking van bepaalde lichaamscellen verstoord. Bij NF1 blijken bepaalde cellen van iets groter belang te zijn, waardoor vooraanstaande wetenschappers NF1 bestempelen als een Neural crest disorder. De "zenuwkam" is een bepaald gedeelte van het zenuwstelsel van een zeer jong embryo, enkele weken na de bevruchting. De cellen van de NC zijn zeer gespecialiseerd. Zij verspreiden zich eventueel naar vele andere delen van het groeiend embryo en veranderen dan in pigmentcellen van de huid, spelen een rol bij de vorming van delen van de hersenen, de ruggengraat, delen van de zenuwbanen en andere lichaamsdelen zoals de gezichtsbeenderen en de adrenaleklieren. De meeste lichamelijke symptomen van NF1 treden op in weefsel dat zich ontwikkeld heeft uit de "zenuwkam". Dit verklaart waarom neurofibromen, Lisch-nodulen en "café-au-lait" vlekken zo veelvuldig voorkomen; ze bestaan elk uit cellen die afkomstig zijn van de zenuwkam. De meeste, zo niet alle, andere kenmerken van NF1, die hierna besproken worden, zijn eveneens het resultaat van storingen in de groei en de werking van de zenuwkam.

## **WELKE VERWIKKELINGEN KAN NF1 VEROORZAKEN ?**

Zoals gezegd, zijn "café-au-lait" vlekken, neurofibromen en Lisch-nodulen de drie bepalende kenmerken van NF1, omdat er steeds 1 of meer van hen aanwezig zijn. Anderzijds wordt de grote verscheidenheid, die typisch is voor NF1, voornamelijk verklaard door de mogelijke aanwezigheid van enkele van een twintigtal andere kenmerken die het leven van een NF1-patiënt kunnen bemoeilijken. Deze kenmerken gaan van relatief zwakke symptomen, zoals aanhoudende jeuk en verstopping, tot het ontwikkelen van vrij ernstige tumoren die misvorming, vergroeiing van de ruggengraat en kanker tot gevolg kunnen hebben.

Willekeurig geselecteerde gevallen kunnen dermate verschillen qua opvallende kenmerken, dat men deze kenmerken bijna niet in verband zou brengen met, laat staan toeschrijven aan dezelfde ziekte.

Bovendien heeft dit groot aantal mogelijke complicaties elk een eigen vorderingssnelheid, en dit, samen met het feit dat er geen vaste laboratoriumtest bestaat voor NF1 heeft geleid tot minstens 3 vaststellingen:

- (1) er bestaan heel wat misverstanden over NF1;
- (2) de vorderingssnelheid kan bij elke patiënt slechts vaag ingeschat worden aan de hand van algemeenheden;
- (3) de kans bestaat dat men door foutieve interpretatie denkt NF1 vast te stellen terwijl dat eigenlijk niet het geval is, of, en dit komt minder vaak voor, dat men NF1 als dusdanig niet herkent.

Als men NF1 als diagnose heeft gesteld bij iemand, dan moet men er rekening mee houden dat de ziekte progressief is en de symptomen in de loop der jaren kunnen verergeren.

Neurofibromen kunnen groeien en toenemen in aantal en bij de meeste patiënten zullen zij mettertijd nog andere symptomen van NF1 ontwikkelen. Onderstaande lijst is een kort overzicht van mogelijke symptomen.

Men mag niet uit het oog verliezen dat deze symptomen nooit allemaal voorkomen, en zich niet bij iedereen zullen voordoen. Het verloop van een bepaald symptoom kan niet voorspeld worden en NF1 kan zich erg traag ontwikkelen en blijvend een lichte vorm aannemen. Niettemin is NF1 een potentieel ernstige ziekte en ik wil erop wijzen dat ze door patiënten, familie en behandelende artsen best ook als dusdanig bekeken wordt. Het moment waarop een bepaald symptoom zich voordoet en de vorm die het aanneemt, zullen bepalend zijn voor de ernst van NF1. Sommige, mogelijk ernstige, complicaties zijn aanwezig bij de geboorte of op vroege leeftijd, en andere duiken pas op in de kindertijd, de puberteit of bij volwassenen. Maar welke zijn nu precies die complicaties ?

Als antwoord op deze vraag wil ik met onderstaande lijst een algemeen overzicht geven. Bepaalde kenmerken zullen verder in de tekst meer in detail besproken worden.

1. Uiterlijke misvormingen ten gevolge van grote neurofibromen op de huid, vooral als ze zich in het gezicht of op andere opvallende plaatsen van het lichaam bevinden.
2. Uiterlijke misvormingen en verminderd functioneren van delen van het lichaam waarop grote plexiforme neurofibromen groeien; vooral dan die in het gelaat, meestal rond het oog, in de nek en op de ledematen.
3. Pseudartrose, of "false joint" in de botten van het been of de voorarm; deze aandoening is altijd duidelijk merkbaar bij de geboorte of kort daarna.
4. Kleine gestalte. Vaak zijn NF1-patiënten gemiddeld kleiner dan andere familieleden en de rest van de bevolking.
5. Microcefalie, of een vergroot hoofd, wat op zich niet wijst op andere problemen en er ook geen veroorzaakt.
6. Scoliose, of een meer dan normaal gebogen ruggengraat, meestal zowel opzij als naar voren gebogen.
7. Opticus gliomen, een tumor op de optische zenuw die het oog verbindt met de hersenen. Optische gliomen kunnen aan één of aan beide kanten voorkomen, en men vindt ze vlakbij de oogbal zelf of aan de basis van de hersenen. Optische gliomen duiken meestal op in de vroege kinderjaren. Ze doen zich voor bij ongeveer 15% van de NF1-patiënten. Meestal komen ze tot ontwikkeling voor de patiënt 10 jaar is, alhoewel hierop uitzonderingen bestaan.
8. Hersentumoren, andere dan opticus gliomen, kunnen ook voorkomen bij een klein percentage van NF-patiënten.
9. Tumoren op het ruggenmerg, waaronder ook neurofibromen, komen af en toe voor.

10. Constipatie kan ernstig zijn en een blijvend probleem vormen. Dieettherapie en glijmiddelen helpen vaak als behandeling.

11. Leerproblemen op school, d.w.z. bepaalde assimilatieproblemen met als gevolg slechte resultaten en hyperactiviteit; de intelligentie en de IQ-scores blijven echter normaal. Dit komt voor bij ongeveer 40 tot 60% van de jeugdige NF1-patiënten.

12. Achterlijkheid constateert men slechts bij een heel klein percentage (misschien 3 à 4% van alle NF1-patiënten).

13. Doofheid, gehele of gedeeltelijke, aan één of beide kanten. Tumoren op de gehoorzenuw (akoestische neuroma's) veroorzaken geen doofheid bij NF1. Zij vormen echter wel een deel van akoestische NF, of NF2, waarover hieronder meer. Bijgevolg is niet alle doofheid bij NF1 een gevolg van tumoren.

14. Spraakgebreken van verschillende types. Ze kunnen vaak goed behandeld worden door logopedie.

15. Vervroegde of uitgestelde puberteit waarvan de oorzaak tot nog toe onbekend is; soms begint ze vanaf 5 à 6 jaar, soms pas op 18-jarige leeftijd.

16. Hoofdpijn van verschillende types, inclusief migraine, is soms -maar zeker niet altijd- een symptoom dat verwijst naar een hersentumor.

17. Aanvallen van epilepsie. Er bestaan verschillende types (inclusief "grand mal" en "petit mal") maar ze wijzen niet noodzakelijk op de aanwezigheid van een hersentumor. Ze reageren meestal goed op anticonvulsieve medicatie.

18. Hoge bloeddruk, om een onverklaarbare reden, ofwel ten gevolge van een afwijking in de nierslagader of veroorzaakt door een tumor in de adrenaleklier.

19. Pheochromocytoma, een tumor in de adrenaleklier geeft een overmatige afscheiding van adrenaline of aanverwante stoffen. Het kan hoge bloeddruk of andere ernstige problemen veroorzaken.

20. Jeuk, wordt meestal geassocieerd met de groei van neurofibromen of met hun aanwezigheid in groten getale. De intensiteit van de jeuk varieert van minimaal tot vrij ernstig.

21. Vernauwing van bloedvaten in de hersenen zou kunnen leiden tot het verlies van bepaalde hersenfuncties op jonge leeftijd of later als volwassene. Het is waarschijnlijk iets dat zich maar zelden voordoet, hoe vaak precies is nog steeds onbekend.

22. Kanker, in minstens 3 verschillende vormen, waaronder "embryonale tumoren" (tumoren die ontstaan in primitief embryonaal weefsel), bepaalde vormen van leukemie en "neurofibrosarcomen". Deze laatstgenoemden worden ook wel kwaadaardige schwannomen genoemd en ze ontstaan in neurofibromen op verschillende tijdstippen, gaande van de kindertijd tot op latere leeftijd. Ongeveer 6% van de NF1-patiënten zouden ooit neurofibrosarcomen of hiermee verwante kwaadaardige tumoren kunnen krijgen.

23. De psychosociale last van NF1 is aanzienlijk en kan voor sommige patiënten en families soms één van de belangrijkste problemen worden. Met "psychosociale last" bedoel ik de combinatie van nadelige gevolgen door sociale discriminatie; het minderwaardigheidsgevoel ten gevolge van de verschillende cosmetische en functionele toegevingen; de emotionele verwickelingen ten gevolge van de angst voor mogelijke complicaties en voor de onzekere toekomst en tenslotte de frustratie ten gevolge van het omgaan met de dagelijkse problemen die de ziekte met zich meebrengt. We zullen dit probleem later wat meer in detail behandelen.

24. Andere problemen kunnen soms ook het verloop van de ziekte beïnvloeden, maar deze zijn dermate verschillend of hun verwantschap met NF1 is dermate onduidelijk dat we aan het doel van deze brochure zouden voorbijgaan indien we ze hier puntsgewijs zouden bespreken.

## **Laboratorium-diagnose van NF1**

Op dit moment is er geen standaard-laboratoriumtest waarmee je NF1 kan vaststellen, bevestigen of uitsluiten. Er bestaan enkel biopsies van "café-au-lait" vlekken en van neurofibromen (en andere NF1 tumoren), hoewel een biopsie van een tumor wel nuttig kan zijn. Met zo een biopsie kan je de diagnose van NF1 niet bevestigen maar het kan bijvoorbeeld wel bewijzen dat een bepaalde tumor een neurofibroom is. Ook met andere biopsies of met verschillende tests van bloed en urine kan de diagnose van NF1 niet bevestigd worden. Biopsies kunnen echter wel gebruikt worden om NF1-complicaties te identificeren, of als een onderdeel van research bedoeld om NF1 beter te leren begrijpen en behandelen.

Er wordt echter vooruitgang geboekt. Het sleutelwoord in de vorige paragraaf is "standaard". Tot 1990 was er inderdaad op diagnostisch vlak geen standaardtest beschikbaar maar in dat jaar ontdekte men via research een diagnostische test voor personen met een verhoogd risico op NF1, omdat er in hun familie 2 of meer mensen NF1 hebben. In dergelijke families kan het genetisch materiaal (DNA) van chromosoom 17 uit bloedcellen of andere weefsels onderzocht worden om de aanwezigheid van het afwijkend NF1-gen te bevestigen. Hoewel de precisie van de test varieert van de ene familie tot de andere kan deze procedure erg nuttig zijn in bepaalde situaties, zoals bij een prenatale diagnose die de ziekte identificeert bij een foetus in de baarmoeder. Bovendien is er momenteel, nu het NF1-gen en zijn componenten is geïdentificeerd en geanalyseerd, op basis van onderzoek een DNA-test beschikbaar die voor personen met een verhoogd risico op NF1 een diagnose kan bevestigen of uitsluiten, zelfs voor personen die geen familieleden hebben met NF1 (d.w.z. zelfs als NF1 resulteert uit een spontane mutatie).

## **Bijzondere bedenkingen**

We hebben eerder reeds vermeld dat NF1 vaak verkeerd begrepen wordt. Dit probleem wordt grotendeels veroorzaakt door het variërende en progressieve karakter van NF1. Er zijn bovendien nog minstens twee andere beperkende factoren. Ten eerste waren er tot voor enkele jaren nagenoeg geen NF1 centra die streefden naar een zo uitgebreid mogelijke ervaring met de ziekte in zijn totaliteit. Het Neurofibromatosis Institute, Inc., heeft de voorbije jaren echter informatie van meer dan 1000 NF1-patiënten verzameld en geanalyseerd. Daardoor leren we tot nog toe onbekende feiten van de ziekte en al zijn aspecten kennen op een manier die vroeger niet mogelijk was.

Een tweede factor die een duidelijk begrip van NF1 in de weg staat is haar heterogeen karakter. Dit wil zeggen dat NF in de realiteit geen ziekte op zich is, maar wel een combinatie van een aantal soortgelijke, doch niet identieke, afwijkingen. Deze brochure handelt voornamelijk over de vorm van NF1 die "de ziekte van Von Recklinghausen" heet, en die voorkomt bij 85% van de NF1-patiënten. Het zou best kunnen dat sommige zogenaamde NF1-patiënten niet de ziekte van Von Recklinghausen hebben en dan is de informatie in deze folder slechts ten dele van toepassing op hen. Een consultatie bij je huisarts is een stap in de goede richting om een antwoord te vinden op deze vraag. Een verdere verfijning van het onderzoek naar de heterogeniteit van NF1 zou bovendien wat meer variaties van NF1 kunnen verduidelijken, vooral die van de ene familie naar de andere. De toepassing van de op onderzoek gebaseerde DNA-test zal hierbij zeker behulpzaam kunnen zijn.

## **Akoestische NF : NF2**

In overeenstemming met het kenmerk heterogeniteit, zoals zonet beschreven, bestaat er een vorm die zich onderscheidt van de ziekte van Von Recklinghausen: akoestische NF, ook NF2 genoemd. De naam is afgeleid van het hoog percentage (meer dan 90%) van de gevallen die een tumor krijgen op de gehoorzenuw, ook wel akoestische neuromen genoemd. NF2-patiënten hebben ook meestal weinig neurofibromen op de huid, een relatief laag aantal "café-au-lait" vlekken, normaal gezien geen Lisch-nodulen op de iris van het oog en geen optische gliomen. Het is belangrijk te weten dat er verschillende vormen van NF zijn en dat hiermee moet rekening gehouden worden in elke familie. Het is ook belangrijk te weten dat het afwijkende gen bij NF2 op een andere plaats te vinden is. In tegenstelling tot NF1 waarbij het afwijkende gen op chromosoom 17 zit, bevindt het afwijkende gen zich bij NF2 op chromosoom 22. In bepaalde omstandigheden bieden sommige onderzoekslaboratoria de mogelijkheid tot een DNA-diagnose van NF2.

## **Andere vormen van NF**

Hoewel men het tot nog toe nog niet eens is over de benoeming van andere vormen van NF, is er toch een consensus over het bestaan van atypische vormen van NF, d.w.z. vormen die duidelijk als NF1 of NF2 kunnen gedefinieerd worden. Hoewel het niet de bedoeling is van deze brochure om al deze vormen uitvoerig te bespreken, is het toch belangrijk dat de lezer zich realiseert dat het louter bestaan van bovenvermelde groep minstens twee gevolgen heeft. Ten eerste moeten alle personen van wie men vermoedt dat ze NF hebben, onderzocht worden door een specialist ter zake om het type NF dat ze zouden hebben, te bepalen. Ten tweede beperkt het bestaan van verschillende types van NF het gebruik van de hierboven reeds besproken diagnostische DNAtests. De DNA-test voor NF1 is bijvoorbeeld niet bruikbaar voor patiënten met een risico op NF2, en diezelfde test is waarschijnlijk totaal irrelevant voor alle andere vormen van NF.

## **Levensverwachting**

Rekening houdend met de thema's die we tot hiertoe besproken hebben, vooral door de grote verscheidenheid en de heterogeniteit, zou het intussen duidelijk moeten zijn waarom het nagenoeg onmogelijk is om over "een algemene" of "typische" eigenschap van NF1 te praten. Het zou eveneens duidelijk moeten zijn dat het momenteel niet mogelijk is om aanvaardbare uitspraken te doen over de levensverwachting van bepaalde individuen met NF1. De gemiddelde levensverwachting is inderdaad gedaald omdat soms zeer jonge patiënten bezwijken aan ernstige -steeds aangeboren- complicaties. Maar anderzijds ken ik ook vele NF1 patiënten van vijftig, zestig of zelfs meer dan zeventig jaar. Het begrip "levensverwachting" is dus een fictieve term die op zich eigenlijk weinig nut heeft voor de individuele patiënt.

## **HOE ERNSTIG KAN NF1 ZIJN ?**

De neurofibromen, die typisch zijn voor NF1, zijn goedaardig, evenals nagenoeg alle andere tumoren van het ruggemerg, de hersenen en de oogzenuw, die ook bij NF1-patiënten kunnen voorkomen. Als deze tumoren echter gaan groeien, dan kan dit leiden tot misvormingen, enerzijds van het uiterlijk maar ook van bepaalde lichaamsdelen, wat vervolgens kan leiden tot een verkeerde houding en zelfs de omliggende weefsels kunnen anders gaan functioneren. Dit alles vormt de basis voor de meest voorkomende, ernstige complicaties van NF1. Het is echter evident dat sommige problemen zoals leermoeilijkheden op school, epilepsie-aanvallen, pseudo-artrose, jeuk en vele andere wat meer uitleg vragen. Kenmerkend voor de ziekte is dat ze evolueert, op welke wijze dan ook, en dat de ernst van de problemen toeneemt.

### **Ernst van de aandoening**

Gezien de voortdurende evolutie van de ziekte heeft men een systeem ontworpen om de ernst in 4 niveaus of graden op de delen.

Op die manier kan men de patiënt en zijn familie op de hoogte houden van zijn toestand, ook in vergelijking met andere patiënten.

**Graad 1, of minimale aandoening**, betekent nagenoeg geen andere symptomen dan "café-au-lait" vlekken en enkele kleine neurofibromen.

**Graad 2, of lichte aandoening**, betekent meer problemen, maar nog steeds niet zo erg dat ze serieuze dagelijkse moeilijkheden veroorzaken of ernstige operaties vereisen.

**Graad 3, of gemiddelde aandoening**, betekent andere, ernstige problemen die een operatie vereisen zoals scoliose, epilepsie-aanvallen, een groot aantal neurofibromen op de huid, enz.

**Graad 4, of ernstige aandoening**, betekent problemen zoals achterlijkheid, hersentumoren, kanker, enz.

Elke NF1-patiënt heeft minstens 50% kans dat hij graad 3 of 4 bereikt voor zijn dertigste, en dit zou zelfs een te lage schatting kunnen zijn.

### **Ernstige complicaties van NF1**

Naast problemen die worden veroorzaakt door het aantal en de grootte van de neurofibromen moet elke patiënt nog eens rekening houden met de mogelijkheid van andere complicaties. We hebben een selectie gemaakt van de meest zorgwekkende complicaties voor patiënten en ouders en die worden hieronder toegelicht. Vergeet echter niet dat deze problemen zich niet noodzakelijk altijd voordoen, soms is het zelfs zeer onwaarschijnlijk. Ik wil dus nog eens benadrukken dat de informatie die hier wordt gegeven enkel dient als hulpmiddel voor patiënten en ouders die zich willen preventief bezighouden met hun gezondheid. Tenslotte is de beste garantie voor een optimale behandeling nog steeds een vroege ontdekking van de symptomen, wat op zijn beurt weer bepaald wordt door de juistheid van de informatie waarover je beschikt.

**1. Neurofibromen** op de huid die toenemen in aantal en grootte hebben we reeds besproken. Ik wil hier echter verduidelijken dat neurofibromen, en vooral de plexiforme soort die van invloed is op interne structuren, zeer groot kunnen worden en dat ze het functioneren van bepaalde organen kunnen verstoren of een afwijkende groei van bepaalde ledematen kunnen veroorzaken.

Is een groot plexiform neurofibroom duidelijk zichtbaar bij de geboorte, dan is er kans op wildgroei, ook wel eens ten onrechte verward met de letsels van de "Elephant Man", John Merrick. De Elephant Man had overigens geen enkel type van NF maar een andere ziekte bekend als "het Proteus Syndroom". Bovendien zijn grote tumoren bij NF1-patiënten bijna altijd zichtbaar tijdens het eerste levensjaar, zodat een ouder kind dat deze tumor niet heeft het hoogst waarschijnlijk ook nooit zal krijgen. Dermate misvormende tumoren zijn in elk geval geen typisch kenmerk van NF1. Neurofibromen die later zichtbaar worden (bij kinderen of jonge adolescenten) hebben niet dezelfde risicofactor. Tot slot, bij sommige patiënten ontstaan in de buurt van de ruggengraat neurofibromen die, wanneer ze tot in de ruggengraat groeien, verlamingsverschijnselen en andere neurologische problemen kunnen veroorzaken.

**2. Kwaadaardigheid:** NF1-patiënten hebben, als specifieke groep, meer kans op het krijgen van bepaalde soorten kanker dan de bevolking in het geheel genomen. Naast kwaadaardige tumoren die ontstaan uit vroegere goedaardige neurofibromen, er is een verhoogde kans op leukemie en andere soorten kanker, zoals de eerder reeds besproken embryonale kanker. Deze laatste twee vormen van kanker komen minder vaak voor bij NF1-patiënten, maar ze komen niettemin meer voor bij hen dan bij de bevolking in het algemeen. Neurofibrosarcomen die, zoals is gebleken, ontstaan uit vroegere onschuldige neurofibromen, kunnen overal in het lichaam opduiken. Ze zijn niet gemakkelijk te genezen, hoewel de kans op genezing verhoogt wanneer ze in een vroeg stadium ontdekt worden en vervolgens door een agressieve chirurgische ingreep verwijderd worden. Vroeg herkenbare symptomen zijn een snelgroeïende tumor, een plots opduikende pijn op de plaats van de tumor of in de buurt ervan ("uitstralende pijn") en het ontstaan van plaatselijke neurologische problemen (vb: zwakte in armen of benen). Dit aspect van NF1 rechtvaardigt een grondig wetenschappelijk onderzoek, temeer omdat het moeilijk te behandelen is en omdat het één van de weinige complicaties van NF1 is die een voortijdig overlijden kunnen veroorzaken. Zowel oudere kinderen als volwassenen met NF1 blijken 5 à 10% meer kans te hebben op het ontstaan van neurofibrosarcomen.

**3. Scoliose** bij NF1-patiënten treft meestal het onderste gedeelte van de nek en het bovenste deel van de romp. In extreme gevallen kan scoliose leiden tot hart- en longproblemen en tot neurologische problemen. Ongeveer 2% van de NF1-patiënten krijgt scoliose, meestal rond de leeftijd van 5 à 6 jaar. De kinderen in deze leeftijdsgroep moeten van nabij gevolgd worden omdat een operatieve ingreep in een vroeg stadium vaak noodzakelijk is en raadzaam in ernstige gevallen.

#### **4. Tumoren in het centrale zenuwstelsel:**

Hersentumoren en tumoren op de ruggesgraat zijn enkele van de meest ernstige complicaties die bij NF1 kunnen voorkomen. Zij kunnen gezichtsverlies en ook verlies van een aantal andere vaardigheden tot gevolg hebben. Als men deze tumoren niet behandelt, kunnen ze dodelijk zijn, maar positief is dat ze, mits een tijdige operatie of bestraling, waarschijnlijk genezen kunnen worden. De meeste, maar niet alle, NF1-hersentumoren zijn duidelijk zichtbaar rond 10-jarige leeftijd.

#### **5. Opticus gliomen** vallen onder de zojuist besproken hersentumoren.

Ze komen voor op bepaalde plaatsen, zoals beschreven in een voorafgaande paragraaf, en kunnen (maar niet altijd) leiden tot gedeeltelijk of volledig gezichtsverlies. Ze duiken meestal op bij kinderen, groeien over het algemeen traag en vereisen vaak een operatie, bestraling of een behandeling door medicijnen. Ze komen voor bij meer dan 15% van de NF1-patiënten. De eerste symptomen die wijzen op de aanwezigheid van een optisch gliomen zijn doorgaans het verkleinen en vervagen van het gezichtsveld.

**6. Intellectuele tekortkomingen:** hoewel achterlijkheid maar bij een laag percentage van de NF1-patiënten voorkomt, wordt 40 tot 60% van de NF1-patiënten geconfronteerd met problemen op school, ook wel "leerproblemen" genoemd, en met hyperactiviteit.

De ernst en de gevolgen van deze problemen kunnen op school verholpen worden door remediërings-programma's. Ook hier is tijdige tussenkomst van groot belang.

#### **Redenen voor optimisme**

In dit overzicht bespreken we de meest voorkomende ernstige complicaties van NF1 in een zodanig snel tempo dat we misschien uit het oog verliezen dat vele patiënten - jongeren en volwassenen - het erg goed maken, op een paar kleine, draaglijke problemen na.

Het moet dus benadrukt worden dat vele NF1-patiënten een nagenoeg normaal leven leiden en beroepen uitoefenen waarvan ze de mogelijkheden ten volle benutten. Ik ken NF1-patiënten in bijna alle lagen van de bevolking, waaronder leraars, verpleegsters, dokters en succesvolle zakenmensen.

Bovendien bieden de hedendaagse onderzoeksmogelijkheden goede vooruitzichten op een meer effectieve benadering en behandeling in de nabije toekomst.

## **WELKE FACTOREN VERERGEREN NF1 ?**

Onderzoek bij grote groepen patiënten heeft uitgewezen dat NF1 gewoonlijk traag maar gestadig evolueert. Neurofibromen, zowel onderhuids als op de huid, vermeerderen en reeds bestaande tumoren groeien voortdurend. Het evolutiepatroon kan jarenlang vrij stabiel en goedaardig blijven. Anderzijds kan het proces versneld worden wanneer zich een kwaadaardig gezwel, een hersentumor of een ander probleem zoals scoliose ontwikkelt, en dit verandert het lichaam en het voorkomen. Op een bepaald moment in het leven van elke NF1-patiënt kan er een aanzienlijke verandering optreden in het karakter van de ziekte, maar dit is helaas niet voorspelbaar. Dit risico blijft bestaan, ook wanneer een geneesheer het verloop van de ziekte en de actuele toestand op de voet volgt. Daarom is een regelmatige en grondige follow-up noodzakelijk, en dit best jaarlijks of indien nodig nog vaker. Hoewel je haast onmogelijk kan voorspellen hoe NF1 in elk individueel geval zal evolueren, zijn er toch twee levensfasen waarin het ontstaan van nieuwe symptomen of de verergering van de reeds bestaande typerend zijn.

### **De puberteit:**

Vele patiënten, zowel mannen als vrouwen, verwijzen naar hun vroege tienerjaren als zijnde een periode van grote verandering op vlak van het karakter en de ernst van NF1. De puberteit kan vervroegd intreden of uitgesteld worden. Dit is op zich al vermeldenswaardig. Bovendien merken vele patiënten pas rond deze leeftijd het ontstaan van neurofibromen, zowel onderhuids als op de huid. Vanaf deze leeftijd ontwikkelen deze tumoren zich min of meer constant zodat vele volwassenen een groot aantal neurofibromen hebben, verspreid over het hele lichaam. Precies omdat de vroege tienerjaren een periode is van radicale verandering, moet rond deze tijd speciale aandacht besteed worden om de ontwikkeling van tumoren op de voet te volgen.

### **De zwangerschap:**

Vele vrouwen hebben tijdens hun zwangerschap gemerkt dat bepaalde symptomen van NF1 toenemen of veranderen, onder andere het ontstaan van nieuwe neurofibromen. Ook bestaande tumoren gaan plots sneller groeien. Hoewel de ernst van de ziekte bij NF1-moeders inderdaad kan toenemen ten gevolge van een zwangerschap, is het een vaak gehoorde misvatting dat kinderen van NF1-moeders ernstiger aangetast zouden zijn dan kinderen van wie de vader NF1 heeft. Een persoon die NF1 erft van zijn of haar moeder zal niet ernstiger aangetast zijn dan iemand die de ziekte erft van zijn of haar vader, net zo min als iemand bij wie de ziekte door spontane mutatie is ontstaan.

### **Andere factoren:**

Het is nog steeds niet duidelijk waarom een zwangerschap en de puberteit een versnellend effect blijken te hebben op het verloop van NF1. Eén denkpiste is dat het niveau van bepaalde groeifactoren of hormonen wordt verhoogd tijdens elk van deze periodes. Men denkt dat sommige van deze hormonen een zeer sterke invloed hebben op de weefsels van de zenuwkam die een belangrijke rol spelen bij NF1. Tot nog toe is er echter geen enkel verband bewezen tussen het gebruik van de pil en een sneller of trager verloop van NF1. Er is eveneens geen enkele reden om te denken dat bepaalde diëten, de gemiddelde gezondheidstoestand of "zenuwachtigheid" de kans op het ontstaan van problemen bij NF1 zouden beïnvloeden.

## **IS NF1 EEN GENETISCHE AANDOENING ?**

NF1 is een genetische afwijking waarbij zich een verandering heeft voorgedaan in chromosoom 17. De ziekte kan meermaals voorkomen binnen één familie en ze is overdraagbaar van ouder op kind. Ongeveer de helft van de mensen met NF1 heeft het geërfd van een ouder die het ook heeft. De andere helft heeft het gekregen door een spontane genetische mutatie, wat bij ongeveer 1 op 10.000 bevruchtingen voorkomt. Het NF1-gen is dominant.

Als één ouder, man of vrouw, de ziekte heeft, dan bestaat er voor elk kind, jongen of meisje, 50% kans dat het ook NF1 heeft. NF1 komt even vaak voor bij mannen als bij vrouwen. De ernst van de ziekte bij een kind kan hetzelfde, groter of kleiner zijn dan bij zijn ouder. De graad waarin NF1 tot uiting komt, zelfs binnen 1 gezin, is dus zeer verschillend. Als je NF1 hebt, dan is dat meestal "zichtbaar" en de ziekte slaat ook meestal geen generatie over. Een persoon die het NF1-gen heeft, zal dus over het algemeen ook de symptomen ervan hebben. Een volwassene die geen tekenen vertoont van NF1 zal daarom hoogst waarschijnlijk ook geen drager zijn van het gen en zal het ook niet doorgeven aan zijn of haar kinderen. Als je broer of je zus NF1 heeft, dan is het zeker niet evident dat jouw kinderen een grotere kans op NF1 hebben. Indien het lijkt alsof NF1 enkele generaties heeft overgeslagen, dan blijkt meestal dat er bepaalde gegevens onjuist zijn of verdwenen uit de medische geschiedenis van die familie. Iemand met NF1 op basis van een spontane mutatie loopt hetzelfde risico dat de ziekte overgaat op kinderen als iemand die het van een ouder heeft geërfd, d.w.z. 50%. Als een koppel, dat geen drager is van de ziekte, een kind krijgt met NF1 ten gevolge van een spontane mutatie, dan is het zeer onwaarschijnlijk dat een tweede kind ook aangetast zou zijn. Een dergelijk koppel heeft bij een tweede kind ongeveer hetzelfde risico op NF1 als de rest van de bevolking. Het is erg belangrijk dat deze punten verduidelijkt worden voor gezinnen met 1 of meer NF1-patiënten die denken aan gezinsuitbreiding. Daarom raad ik alle leden van een dergelijke familie ten zeerste aan om advies en begeleiding te vragen op genetisch vlak. Voor een bepaalde groep NF1-patiënten is prenatale diagnose van NF1 nu al mogelijk. Wanneer verscheidene personen in een gezin de ziekte hebben, dan kan een DNA-test bij de desbetreffende familieleden het defecte gen reeds bij de foetus identificeren. (Zie achterflap)

Op basis van de manier waarop het NF1-gen wordt gebruikt bij NF1-tests, verwacht ik dat een prenatale diagnose vrij vlug tot de mogelijkheden zal behoren voor alle NF1-patiënten, zelfs voor mensen met een spontane mutatie waarvan geen van beide ouders de ziekte heeft. NF1 kan ook voorkomen worden indien men zorgt dat er geen kinderen komen als één van de twee ouders NF1 heeft, ofwel door kunstmatige inseminatie via een donor als de man drager is, of door een in vitro-fertilisatie met een donoreicel als de vrouw drager is.

## **SOCIALE EN EMOTIONELE FACTOREN**

Elke discussie over neurofibromatose zou onvolledig zijn als men niet onmiddellijk de enorme sociale en psychologische druk erkent die de ziekte kan veroorzaken bij patiënten en hun familie. Dit is evident voor de ernstig zieke patiënten die dagelijks geconfronteerd worden met lichamelijke en cosmetische misvormingen, met kanker en met de mogelijkheid dat ze vroegtijdig komen te sterven. Minder vanzelfsprekend, hoewel even zorgwekkend, is de benarde toestand van patiënten met een relatief lichte of middelmatige vorm van NF1. Ze zijn voortdurend op zoek naar een beetje evenwicht in een progressief, doch zeer onstabiel ziekteproces. Door de aanhoudende onzekerheid wordt dit gevecht om enige vorm van stabiliteit zeker niet gemakkelijker. De ervaring van het werken met vele NF1-patiënten en hun families heeft geleerd dat gevoelens van schuld, frustratie en woede allemaal, in zekere mate, normale reacties zijn op stress ten gevolge van NF1. Het is misschien wel eens goed om hier een tendens te benadrukken die impliciet aanwezig is doorheen deze hele brochure: nl., NF1 is een familieziekte. Ik bedoel dit op verschillende manieren. Ten eerste, kan NF1 overgedragen worden van de ene generatie op de andere, waardoor het gezin op zich fundamenteel getroffen wordt; verscheidene familieleden kunnen aangetast worden. Ten tweede, zelfs al is er maar één geval binnen het gezin, dan heeft NF1 toch de neiging om het middelpunt van de familiale bekommernissen vormen. De hele familie geraakt verstrikt in een web van frustratie ten gevolge van de voortdurende confrontatie met het onvoorspelbare, met de onzekere toekomst en met de gevolgen van bepaalde complicaties.

In het verleden werd dit aspect van NF1 nog verergerd ten gevolge van het gebrek aan juiste informatie voor huisdokters en bezorgde ouders. Beide facetten van het familiale aspect van NF1 dienen naar waarde geschat te worden.

Er is dus niet uitsluitend genetisch advies nodig; familiale begeleiding waardoor familieleden zich kunnen aanpassen aan de aanwezigheid en de gevolgen van NF1 is minstens even belangrijk. Het is dus vanzelfsprekend dat gezinnen die getroffen worden door NF1 aangespoord worden om de psychosociale aspecten van de ziekte "au sérieux" te nemen.

Het is belangrijk dat er tussen de familieleden zo vlug mogelijk een openhartige communicatie ontstaat. Hierdoor hebben ze steun aan mekaar en kunnen ze de stress ten gevolge van NF1 gemakkelijk vermijden of de baas worden.

Patiënten en familieleden mogen, indien nodig, niet aarzelen om professionele hulp of advies te vragen telkens wanneer ze moeilijk het hoofd kunnen bieden aan de persoonlijke stress van NF1. Ze zouden trouwens net hetzelfde doen bij soortgelijke extreme symptomen.

## **WAT KAN ER GEDAAN WORDEN AAN NF1 ?**

De belangrijkste reden waarom je deze brochure leest, is misschien wel om te weten te komen wat er bij jou nu precies kan gedaan worden om de gevolgen van NF1 tot een minimum te herleiden. Het ultieme doel bij de behandeling van elk medisch probleem is verbetering van de gezondheid in de ruimste zin van het woord. Dit is van groot belang voor elke patiënt die persoonlijk wordt getroffen door een potentieel ernstige ziekte. De eerste stap in de "preventieve behandeling" van NF1 is de opbouw van een goede, op samenwerking gebaseerde, relatie met een arts. Door een grondige evaluatie en een regelmatige, jaarlijkse follow-up (of zelfs vaker, indien nodig) kunnen zowel de patiënt als de arts zo vaak mogelijk een stapje voorblijven op de progressie van NF1. Deze verzorgingswijze kan een cruciale rol spelen bij de ultieme gevolgen van de ziekte omdat vele ernstige kenmerken van NF1 tamelijk doeltreffend kunnen behandeld worden, als men ze maar vroeg genoeg ontdekt. Om dezelfde reden is het een goede zaak als je zoveel mogelijk probeert te weten te komen over NF1. Hierdoor kan je veel beter praten met je dokter en ga je veel mondiger en actiever deelnemen aan je eigen verzorging of aan die van je kind. Het elimineert ook vele misvattingen die je onnodig bang zouden maken of omgekeerd ook dat je belangrijke nieuwe ontwikkelingen niet zou herkennen. Als je vertrouwd bent met de informatie in deze brochure en als je verzorgd wordt door een medisch competent persoon, dan zal je de bovenvermelde doelen gemakkelijker bereiken.

### **Evaluatieprocedure voor NF1-patiënten**

Mijn persoonlijke ervaring met NF, en meer bepaald met NF1, heeft geleid tot het gebruik van een evaluatieprocedure voor alle personen met, of met kans op, NF1, en vooral voor kinderen. Naast de opmaak van een medische geschiedenis en een geneeskundig onderzoek, uitgevoerd door iemand die ervaring heeft met NF1, omvat de evaluatieprocedure nog een onderzoek door een oftalmoloog (oogarts) die vertrouwd is met de visuele problemen van NF1. Ook een MRI-scan van de hersenen en van de optische zenuwen; gewone röntgenfoto's van de schedel, de wervelkolom en de borst; een gespecialiseerde gehoortest; een test van de hersenactiviteit (EEG); en, vooral voor kinderen op schoolgaande leeftijd, een IQ-test en metingen van andere intellectuele functies behoren tot de evaluatieprocedure. Wanneer men deze stappen heeft ondernomen, zelfs als men hierdoor problemen ontdekt die om aandacht vragen, dan is de volgende en waarschijnlijk niet zo eenvoudige opdracht voor patiënt en familie, zo veel mogelijk "afstand nemen" en het gewone leven zijn gang laten gaan, en niet toe te laten dat de bekommernis rond NF1 je levenswijze gaat overheersen. Dit alles gaat gemakkelijker als men weet dat al het mogelijke gedaan wordt of gedaan zal worden indien dat noodzakelijk moest zijn. Er is geen "geneesmiddel" voor NF1. De meest doeltreffende behandelingsmethode is dat men ongunstige ontwikkelingen zo vroeg mogelijk ontdekt en dat men tijdig reageert, indien nodig zelfs operatief. Een symptomatische behandeling van minder ernstige ontwikkelingen, zoals problemen met prestaties op school, is vaak zeer effectief. Een symptomatische behandeling komt ook vaak ten goede aan vele van de relatief kleine maar vervelende lichamelijke problemen eigen aan NF1, en die bespreek je dan ook best met je arts.

Momenteel is men naarstig op zoek naar een behandeling via verschillende experimentele benaderingen en ik verwacht dat er relatief snel een behandelingsstrategie met geneesmiddelen of een moleculaire vorm van gentherapie beschikbaar zal zijn. Het dient echter gezegd dat het nog vele jaren zal duren vooraleer de identificatie en typering van het NF1-gen, daterend van 1990, zal leiden tot een realistische behandelingswijze, onderzoek of procedure. Het blijkt dat het NF1-gen verantwoordelijk is voor de productie van een eiwit dat onrechtstreeks van invloed is op de verspreiding en de vermenigvuldiging van vele verschillende soorten cellen, en dit vooral bij cellen die karakteristiek zijn voor neurofibromen en voor andere tumoren eigen aan NF1. Dit proteïne (of genproduct, zoals genetici het ook wel noemen) is een speciaal type molecuul, GAP genaamd, met "activerende" werking dat vervolgens leidt tot een reeks bijkomende stappen, en dat eventueel de groei en de vermenigvuldiging van de cellen beïnvloedt. Momenteel wordt er, door het gebruik van geneesmiddelen en andere genen, druk gezocht naar een mogelijkheid om dit mechanisme te controleren. Nog iets in verband met het NF1-gen. Om één of andere eigenaardige reden blijken er minstens drie andere genen "ingebed" te zijn binnenin het NF1-gen op zich. Deze andere genen zijn elementen van genetisch materiaal (DNA) die vaak enkel een, als het ware, passieve omkadering vormen. Maar ze zijn klaarblijkelijk van groot belang voor de definitie en de ontwikkeling van de cellen. Waar het hier om gaat, is dat het NF1-gen, zoals voorspeld, van kapitaal belang zal blijken bij heel wat onderzoeken, waaronder de studie en de behandeling van kanker, de studie van de embryonale ontwikkeling en de studie over de werking van de genen in het algemeen.

### **Genetisch advies**

Genetisch advies is misschien de meest ultieme preventieve maatregel tegen NF1, vooral omdat prenatale diagnose momenteel slechts in een beperkt aantal gevallen mogelijk is. Het risico dat een bepaald koppel loopt om het leven te schenken aan een aangetast kind kan gemakkelijk vastgesteld worden via professioneel advies, en het is relatief duidelijk gedefinieerd in de meeste gevallen. In bepaalde gevallen kan kunstmatige inseminatie via een donor of via een in vitro-fertilisatie van een donoreicel mogelijkheden bieden voor koppels die dat wensen. Er zijn de laatste jaren over het hele land verscheidene ziekenhuizen opgedoken die NF1 onderzoeken en behandelen. Een groot deel van de informatie in deze brochure is het rechtstreeks resultaat van dat onderzoek en betekent een belangrijke vooruitgang van het inzicht in NF1, vergeleken met enkele jaren geleden. Er zijn redenen te over om te denken dat deze positieve trend zich zal voortzetten.

### **De toekomst**

Toegepast klinisch en elementair onderzoek vormt de sleutel naar de toekomst voor NF1-patiënten. Hoewel men de laatste jaren veel heeft geleerd en geherformuleerd, kan een optimale behandeling en preventie van NF enkel bekomen worden indien vele NF-centra hun onderzoeksactiviteiten blijven voortzetten en verhogen. Patiënten en families die getroffen zijn door NF1 worden aangespoord om deze activiteiten te ondersteunen via rechtstreekse participatie in, en betrokkenheid bij de zelfhulpgroep.