

NF Kontakt Iedendag

21 feb. 2009

presentatie Prof. Dr. E. Legius

Elk jaar herhaal ik hier weer dat we meer weten over de verschillende aspecten van neurofibromatose. De vraag die zich dan altijd opdringt is: wat kunnen we daar nu in de praktijk mee doen? Wanneer komt er een resultaat dat wij bij de apotheker kunnen afhalen? Daar begint nu stilaan verandering in te komen.

Het wetenschappelijk onderzoek is op dit moment op een punt gekomen waarop interessante medicijnen kunnen uitgetest worden op hun bruikbaarheid in het behandelen van symptomen van NF1. Het is daarom mijn bedoeling om samen met u een aantal details van NF1 te bespreken en dan te zien op welke aspecten daarvan de wetenschap in de loop van de laatste jaren een aantal markante vorderingen heeft gemaakt. Waar zijn wetenschappers op dit moment mee bezig? Welke interessante experimenten staan op dit moment op stapel? en vooral: Aan welke experimenten kunnen wij zelf eventueel deelnemen, vooropgesteld dat we voldoen aan de criteria voor dat bepaald experiment?

Eerst even samenvatten wat we op dit moment weten over neurofibromatose type 1:

We weten dat neurofibromatose een autosomaal dominant erfelijke aandoening is. Dat betekent dat ze met een risico van één kans op twee van de ene generatie naar de andere wordt doorgegeven. We weten ook dat in 50 % van de gevallen de ouders de aandoening niet hebben en de ziekte bij hun kind dus ontstaan is door een nieuwe mutatie. Dat betekent dat er bij de ouders op chromosoom 17 geen afwijking is maar dat die er bij het doorgeven van hetzij de eicellen hetzij de zaadcellen toevallig is ingeslopen.

We weten intussen ook dat het NF1-gen verantwoordelijk is voor de problemen, en dat dat NF1-gen op chromosoom 17 gelegen is, en we weten ook waar precies op dat chromosoom. We kunnen ook al via bloedonderzoek die genetische fout opsporen als dat bij een bepaalde patiënt nodig is. Het kan bijvoorbeeld nuttig zijn om bij iemand uit een familie waar NF1 werd vastgesteld maar die zelf geen duidelijke symptomen heeft, de twijfel over de diagnose uit te sluiten. Bij personen met een bevestigde diagnose die zelf kinderen wensen kan men bij proefbuisbevruchting vaststellen in welk van de embryo's het NF1 gen aanwezig is en enkel niet aangetaste embryo's selecteren zonder risico op overerving van het NF1 gen. Hetzelfde geldt trouwens ook voor neurofibromatose type 2.

Welke verschijnselen zijn typisch voor neurofibromatose type 1?

De CAL vlekken, koffie-met-melk-kleurige pigmentvlekken op de huid, zij zijn vaak het meest opvallende kenmerk van NF1 bij jonge kinderen.

Bij iets oudere kinderen verschijnen ook kleine bruine stipjes in de oksel en lies, de freckles. Een oogarts kan op het regenboogvlies kleine knopjes onderscheiden, dat zijn Lisch noduli, natuurlijke, bruine vlekjes die alleen met gespecialiseerde apparatuur kunnen gezien worden.

Dat zijn allemaal symptomen van de aandoening die verder nooit enig probleem veroorzaken maar wel handig zijn om de aandoening te herkennen en de diagnose te bevestigen.

Dan komen we bij de neurofibromen, en daar zijn verschillende soorten van. De *huidneurofibromen*, kleine knobbeltjes die zich op of vlak onder de huid vormen. De *plexiforme neurofibromen* die verschillende zenuwtakken tegelijk aantasten en redelijk groot kunnen worden.

Dat zijn twee totaal verschillende soorten van tumoren.

Verschillende andere gezwellen kunnen zich voordoen vb. op de oogzenuw en op de bijniere. Grote plexiforme neurofibromen kunnen ook kwaadaardig worden in een zeker percentage van de gevallen. Soms kunnen zich problemen voordoen in het skelet, het botstelsel, waardoor abnormale kromming van de ruggengraat ontstaat. Er kan zich ook een probleem vormen aan de achterkant van de oogkas, het sferoïd, waardoor de oogkas niet helemaal dicht is zodat de hersenen niet volledig afgeschermd zijn en de oogbol naar voor geduwd wordt.

Het scheenbeen kan slecht ontwikkeld zijn, het bot van het onderbeen kan fragieler zijn en breekt makkelijk zodra het kind begint te stappen. Het bot groeit ook slecht weer aan elkaar waardoor het een vals gewricht genoemd wordt, de medische benaming is pseudartrose. Leerproblemen en de gedragsproblemen kunnen bij alle kinderen voorkomen en zijn niet specifiek voor NF1, maar ze komen wel vaker voor bij kinderen met NF1. Ook het lichtjes grotere hoofd kan men kenmerkend noemen, maar ook dat is enkel een symptoom dat helpt om de aandoening te herkennen maar voor de rest eigenlijk geen betekenis heeft. Soms zien we ook kleine cystjes in het bot. Meestal veroorzaken die geen symptomen, behalve als een dergelijk cystje doorgroeit en de ganse diameter van het bot aantast, dan is het bot op die plaats minder sterk en kan het kind gemakkelijk een breuk oplopen op de plaats waar zo'n kiste zit. Zo'n kiste kan operatief verwijderd worden en het bot wordt op die plaats verstevigd met bot dat op een andere plaats wordt weggehaald.

De meest belastende van al deze symptomen, de plexiforme neurofibromen, zijn altijd al bij de geboorte aanwezig. Ook al ziet men ze niet altijd duidelijk op het moment van de geboorte ze zijn altijd in aanleg aanwezig en worden in de loop van de eerste levensjaren duidelijk zichtbaar.

Het is belangrijk om te weten dat deze plexiforme neurofibromen, als ze niet bij de geboorte in aanleg aanwezig waren later ook niet meer zullen ontstaan.

Laten we nu wat dieper ingaan op het plexiform neurofibroom.

Dat kan vrij groot worden, kan op kinderleeftijd een belangrijke groei vertonen en kan door zijn omvang drukken op een aantal organen.

Soms zijn ze niet zichtbaar omdat ze inwendig verscholen zitten maar ze kunnen daar dan door hun omvang een aantal belangrijke medische complicaties veroorzaken.

Plexiforme neurofibromen kunnen cosmetische (esthetische?) én medische complicaties veroorzaken. Ze liggen meestal op het verloop van grote zenuwbundels. Ze kunnen groot worden, grote delen van een zenuwbundel aantasten, en zijn daardoor niet gemakkelijk chirurgisch te verwijderen. Zo'n plexiform neurofibroom zit vaak tussen al het andere weefsel ingegroeid en chirurgen kunnen het er niet zomaar uit verwijderen zonder het risico te lopen om schade te veroorzaken. Men kan een bereikbaar deel verwijderen en zo de druk verminderen, maar omdat het niet volledig verwijderd is kan het na verloop van tijd terug aangroeien en dezelfde problemen veroorzaken. Uit studies blijkt dat zowat 20% van de patiënten met neurofibromatose ergens zo'n plexiform neurofibroom hebben. Dat kan klein zijn en nooit problemen geven, maar dat kan ook groot zijn met de gekende gevolgen die we net hebben besproken.

Wat weten we al over die plexiforme neurofibromen ?

We weten dat het uit de zenuw ontstaat en zich nestelt rond de zenuwtakken. We weten dat zo'n zenuwtak bestaat uit verschillende bundels, die bundels bestaan dan weer uit verschillende onderdelen, in elk van die onderdelen zit zo'n zenuwuitloper, en elk van die uitlopers is volledig omgeven door een isolatiecel, een schwancel, die de zenuwuitlopers beschermt en isoleert. We weten nu ook dat de samenstelling van die schwancellen in een plexiform neurofibroom abnormaal is.

Ze gedragen zich abnormaal, ze groeien abnormaal, in zo'n plexiform neurofibroom zien we verschillende soorten van cellen, maar het zijn enkel de Schwancellen die zich abnormaal gedragen.

Waarom die eigenaardige naam "schwancellen" ? Ze zijn genoemd naar de Duitse professor Theodorus Schwann, die in de 19de eeuw ook een tijd verbonden was aan de universiteiten van Luik en Leuven, en die cellen heeft ontdekt en zijn naam daaraan heeft verbonden.

Maar waarom gedragen die Schwancellen zich abnormaal ?

Normaal gezien zijn in elke cel van ons lichaam van elk gen twee kopieën aanwezig, dus mensen met NF1 hebben in elke cel ook twee kopieën van het NF1-gen. We weten dat bij personen met NF1 in één van die 2 kopieën van het NF1-gen, een fout zit. We zien dan telkens 1 normaal NF1-gen en 1 defect NF1-gen in elke cel. Zo'n cel functioneert nog normaal want er is steeds één normale kopie die haar werk naar behoren doet. Normaal hebben we telkens één gen dat de functie kan uitvoeren, en één reservekopie. Mensen met NF1 hebben die reservekopie dus niet.

Wat zien we nu bij patiënten met een plexiform neurofibroom ?

Dat ook dat tweede NF1 gen toevallig beschadigd geraakt is in die Schwancellen. Daardoor gaan die Schwancellen zich eigenaardig gedragen. Alle mensen met NF1 hebben al van bij de aanvang één normaal en één defect NF1 gen. We weten op dit moment dat bij mensen met plexiforme neurofibromen dat normale NF1-gen defect geraakt is nog voor de geboorte. Tijdens de ontwikkeling van de zenuw is er een defect opgetreden in die ene normale kopie van het NF1-gen. En alle Schwancellen die daaruit voortgekomen zijn en die zich genesteld hebben rond die zenuwen, zijn bijgevolg abnormaal.

Vandaar dat al die uitlopers die abnormaliteit hebben, en vandaar ook dat het zo moeilijk is om het gezwel weg te nemen want het zit op die bepaalde plek letterlijk overal tussen verweven.

Grote stukken van zenuwen en hun vertakkingen zijn daar dan allemaal bedekt met die abnormale Schwancellen waarvan beide kopieën van het NF1-gen defect zijn. Vroeger dachten wij dat het verhaal hiermee ten einde was, maar ondertussen weten we beter. Want als we die plexiforme neurofibromen bestuderen vinden we inderdaad die abnormale Schwancellen, maar ook nog bindweefselcellen, die wij fibroblasten noemen, en die maken collageen aan, een soort bindweefselvezel, die de plexiforme neurofibromen hun welbepaalde structuur geeft.

Aan die fibroblasten hebben wij nooit iets gemerkt. Als we in het laboratorium een kweek aanmaken van die bindweefselcellen uit een plexiform neurofibroom, gedragen die zich perfect normaal. Als we dan de Schwancellen daaruit selecteren blijken die Schwancellen abnormaal. Maar we leerden de laatste jaren dat die abnormale Schwancellen een aantal stoffen aanmaken, en die stoffen trekken mastcellen aan. Mastcellen zijn een speciaal soort witte bloedcellen die aangemaakt worden in het beenmerg en voor een stuk instaan voor de verdediging van het lichaam. Ze spelen onderandere een rol bij allergieën. Die mastcellen bevatten korreltjes, en in die korreltjes die ze kunnen vrijstellen zitten veel actieve stoffen. Die actieve stoffen zijn onderandere verantwoordelijk voor de symptomen van allergie zoals niezen en jeuk. Die stoffen kunnen dus ook de jeuk veroorzaken bij bepaalde neurofibromen. We leerden al dat die mastcellen ook van belang zijn voor de groei van neurofibromen.

Hoe zijn we daar nu toe gekomen om te beseffen wat de bijdrage is van die mastcellen, een soort gespecialiseerde bloedcellen afkomstig uit het beenmerg, in de groei van die neurofibromen?

Men heeft gezien dat mastcellen van iemand met NF1 anders reageren dan mastcellen van iemand die geen NF1 heeft. Als ge dan die abnormale schwancellen in contact brengt met die mastcellen gaan ze zoals te verwachten is die cellen aantrekken, maar de mastcellen van iemand met NF1 gaan anders en veel heftiger reageren.

Wat is dus “het recept” vereist voor het vormen van plexiforme neurofibromen ? Schwancellen waarbij het normale NF1-gen uitgeschakeld is, beide kopieën van het NF1-gen zijn dus beschadigd. Die uitschakeling moet gebeurd zijn in een vroeg stadium in de ontwikkeling van de zenuw, dus vóór de geboorte.

Er moeten overactieve mastcellen aanwezig zijn.

Mensen met NF1 hebben van die overactieve mastcellen, en als dus in een bepaalde schwancel beide kopieën van het NF1-gen beschadigd zijn, gaan er bij mensen met neurofibromatose type 1 veel meer mastcellen door die beschadigde Schwancel worden aangetrokken, ze gaan veel heftiger reageren, veel meer korrels vrijzetten, en ze gaan meer invloed hebben op alle andere cellen.

Op dit moment denken wij dat de mastcellen essentieel zijn voor de groei van de plexiforme neurofibromen. Het belang van die mastcellen is een nieuw gegeven. Dat belang is gebleken uit de resultaten van eerdere onderzoeksprojecten bij muizen waarbij in die muizen plexiforme neurofibromen werden aangemaakt. Daarvoor was het recept nodig waar ik het zonet over had, al die facetten moeten aanwezig zijn om een muis te krijgen met plexiforme neurofibromen.

Men heeft door transgenese, genetische manipulatie, muizen gecreëerd waarbij men specifiek in de Schwancellen van die muizen beide NF1 genen heeft uitgeschakeld. Men kan dan bij die muizen een beenmergtransplantatie uitvoeren, met beenmerg van een muis met neurofibromatose, of met normaal beenmerg, en dan volgen hoe mastcellen uit dat beenmerg met neurofibromatose, en die uit het het beenmerg met normale mastcellen zich gedragen, wat precies het verschil is in het effect dat we zien op de schwancellen waarbij beide NF1 genen uitgeschakeld zijn van voor de geboorte. Het vergde jaren onderzoek om zover te komen.

Eind vorig jaar, op 1 november, verscheen een artikel van de onderzoeksgroep van Luis Parada, die op datzelfde moment zijn studie besprak op het NF congres in Killarney Ierland. Zijn onderzoekersteam heeft een muismodel gemaakt waarbij ze in de schwancellen van zenuwen die zich aan het ontwikkelen waren vóórdat de muizen geboren waren, beide NF1 genen uitgeschakeld hebben. Dat gaf dus een perfect normale muis, maar in de schwancellen zat geen NF1 gen.

Een deel van die muizen gaven ze normaal beenmerg, een ander deel NF1-beenmerg. Waarna ze de mastcellen uit beide proeven hebben onderzocht.

Hieruit bleek dat de plexiforme neurofibromen van muizen met NF1 beenmerg vol zat met mastcellen, in tegenstelling met de andere proeven zonder NF1-mutatie waar nagenoeg geen mastcellen in voorkwamen. Bij controle naar de groei van plexiforme neurofibromen bleek dat men bij het normale beenmerg, met normale mastcellen, normale zenuwen aantrof, bij het beenmerg afkomstig van een muis met NF1 beenmerg kon men duidelijke verdikking van de zenuwen vaststellen.

Dus wanneer men schwancellen beschadigd bij een muis met normaal beenmerg heeft dat geen invloed op de zenuwen, bij een muis met NF1 beenmerg echter merkt men duidelijk de ontwikkeling van plexiforme neurofibromen. Er moet dus iets in dat beenmerg zitten dat ervoor zorgt dat plexiforme neurofibromen ontstaan. En we weten nu dat de oorzaak in de mastcellen zit. We gaan er daarom van uit dat het die mastcellen zijn die in beenmerg met NF1 die plexiforme neurofibromen doen groeien. Als we nu in mastcellen van een muis met NF1 een foutje aanbrengen, een mutatie, waardoor we die verlammen, dan hebben we nog steeds een muis met NF1 uitgeschakeld in de schwancellen en met NF1 beenmerg maar met verlamde mastcellen. We zien dan dat die plexiforme neurofibromen ook niet meer groeien. Het is dus duidelijk, binnen in dat NF1 beenmerg zijn het de mastcellen die de problemen veroorzaken want als we die inactiveren gebeurt er niets meer.

Dan is de logische vraag die daarop volgt: als we door medicatie die mastcellen afremmen, zou dat dan ook de groei van de plexiforme neurofibromen afremmen? Eerste vereiste was om die plexiforme neurofibromen zichtbaar te maken zonder de muis open te snijden, waardoor ze voor verder onderzoek onbruikbaar zou worden. Gelukkig heeft de wetenschap daar al middelen voor ter beschikking.

Na 12 weken behandeling bleek dat bij de muizen die met een placebo behandeld werden de neurofibromen waren gegroeid, terwijl bij de muizen die behandeld werden met een product dat de mastcellen afremt bleek dat het gezwel tot op de helft was verminderd. Bij onderzoek van de neurofibromen bleek dat diegenen die niet behandeld werden per veld 15 à 20 mastcellen bevatten, in tegenstelling met diegenen die wél behandeld werden waar nagenoeg geen mastcellen werden gevonden. Dus het toegediende product werkt inderdaad. Bij de groep die niet behandeld werd bleven de tumoren verder groeien. Bij diegenen die wél behandeld werden groeiden de tumoren bij slechts 2 muizen verder maar niet bij alle andere behandelde muizen.

In het neurofibroom van de muizen die behandeld werden zaten duidelijk meer afstervende cellen dan bij de groep die met een placebo werd behandeld. In het neurofibroom van de muizen die behandeld werden zag men bijna geen cellen die actief aan't delen waren, in tegenstelling met de placebogroep. Bij de behandelde muizen zag men niet enkel dat het neurofibroom stopte met groeien, het was ook kleiner geworden. Zondermeer een spectaculair en verrassend resultaat. Het komt er dus op aan om de mastcellen te inactiveren, ze te beletten in het plexiform neurofibroom te geraken.

Als dat bij muizen werkt, werkt dat dan bij de mens ook ?
Kunnen wij dat product ook aan mensen toedienen ?
Kunnen die daar veilig mee behandeld worden ? Heeft dat bijwerkingen ?
Het goede nieuws is dat het bewuste product al zo'n 10-15jaar op de markt is en gebruikt wordt voor de behandeling van bepaalde types van chronische leukemie. Een kwaal die jaren aansleept, die mensen worden daar dus jarenlang mee behandeld. Voor eventuele bijwerkingen moeten we dus al niet meer zo bang zijn. Het wordt ook al gebruikt in het behandelen van bepaalde types van tumoren. En uit die behandeling blijkt dat het product in de meeste gevallen goed wordt verdragen. Het is dus een gekend product, mensen worden er gedurende een lange periode mee behandeld, en er zijn geen storende bijwerkingen bekend. We kunnen dat product dus ook veilig uitproberen bij mensen met neurofibromatose. En aangezien het product al een aantal jaren op de markt is kennen we intussen ook al een paar verwante producten die allemaal een gelijkaardige werking hebben, en die misschien nog betere resultaten kunnen geven. De groep die het artikel gepubliceerd heeft heeft de behandeling daarom uitgeprobeerd bij een kind met neurofibromatose wiens luchtpijp nagenoeg volledig afgesloten werd door een groot plexiform neurofibroom in hals en nek. Het kindje kon nog heel moeilijk ademen. Door de locatie van het neurofibroom in de buurt van de grote halsslagader en andere structuren was opereren geen optie. De behandelende artsen hadden alle andere opties al tevergeefs uitgeprobeerd en stonden met de rug tegen de muur. Wat bij muizen werkte kon misschien ook bij dit kind de redding zijn ?
Na drie maanden behandeling was het plexiform neurofibroom nog nauwelijks terug te vinden en was de luchtpijp volledig vrij.
Dit spectaculaire resultaat heeft alle wetenschappers op het congres met stomheid geslagen.

We zagen beelden van een kind in een totaal hopeloze situatie. En door het toedienen van een paar pilletjes gedurende een paar weken was die situatie totaal gekeerd. Bij het zien van die beelden zag ik meteen een aantal van mijn eigen patiënten die eventueel met die behandeling kunnen geholpen worden. Na dat congres hebben we in ons eigen patiëntenbestand die mensen gecontacteerd die met deze behandeling zouden kunnen gebaat zijn. En bij zo'n selectie gaat de voorrang dan naar kinderen met een groot plexiform neurofibroom, in een levensbedreigende situatie, waarbij alle andere opties faalden, de groei actief is en het verschil in omvang dus op korte tijd duidelijk waarneembaar.

Operatie is nog steeds de meest aangewezen en meest efficiënte oplossing voor het behandelen van plexiforme neurofibromen. Enkel als dat niet kan kunnen we de hulp invoeren van deze nog experimentele behandeling waarvan we nog niet weten wat de gevolgen zijn als de behandeling wordt stopgezet, en die we daarom op dit moment nog maar alleen toepassen op patiënten bij wie een plexiform neurofibroom levensbedreigende vormen aanneemt en waar operatieve behandeling niet kan. Alleen onder die voorwaarden kregen we het voorlopige akkoord van de ethische commissie. We werken daarvoor samen met de kinderafdeling, en met dokters die ervaring hebben met dit product bij het behandelen van leukemie en tumoren bij kinderen. Zij kennen dat product, de dosering en de bijwerkingen door en door. Bovendien hebben we een akkoord met een farmaceutisch bedrijf dat, dat product in deze testfase gratis ter beschikking stelt. Momenteel hebben we 1 patiënt in behandeling, en worden voorbereidingen getroffen om de behandeling ook bij een 2de patiënt te starten. We kennen de resultaten nog niet. We vermoeden dat het niet bij alle patiënten zal werken, omdat ook bij de muizen duidelijk was dat de behandeling bij twee van hen geen resultaat had. Maar als we 50% van de gevallen al met succes kunnen behandelen zou dat al een ongelooflijk groot succes zijn.

Dit is niet zomaar een test in het wilde weg. Er zijn belangrijke redenen die ons toelaten aan te nemen dat deze behandeling goed zou kunnen werken.

Want we hebben niet enkel het resultaat van die studie met muizen maar ook veel belangrijker, dat ene kind dat met succes werd behandeld. Een toch wel zeer belangrijke stap die op dit moment wordt genomen. Tot zover de situatie voor de plexiforme neurofibromen. We hebben intussen ook meer informatie over de kleine bolletjes in de huid, de huidneurofibromen, de meest bekende of zogeheten "gewone" neurofibromen. Ze verschijnen in de meeste gevallen tijdens de puberteit en blijven dan verder opkomen in de loop van het leven. Het is eerder zeldzaam dat ze voorkomen vóór de puberteit. Ze veroorzaken zelden medische problemen, men wordt er niet ziek van, maar het kan voor de patiënten wel een cosmetisch (esthetisch) probleem zijn, en dat is natuurlijk óók een probleem.

Wat weten we over die huidneurofibromen ?

Tot nu toe dachten wij dat huidneurofibromen ontstonden uit uitlopers van de zenuwtakken die in de huid zaten. Maar tot ieders verrassing blijkt nu dat die bolletjes ontstaan uit stamcellen van de haarwortels. In de haarwortels zitten stamcellen, en die stamcellen kunnen alle structuren van de huid aanmaken, huid, haren, huidkliertjes, waarschijnlijk ook mastcellen en schwancellen, daarom zijn het ook stamcellen. Die haarwortels zijn gevoelig aan geslachtshormonen. We weten dat de structuur van de haren verandert tijdens de puberteit. We zien dan haren groeien op plaatsen waar die vroeger niet waren. De structuur van de huid wordt wat vettiger vanaf de puberteit, ook dat is een effect van de geslachtshormonen op die huidkliertjes, de talgklieren die langs die haarwortels zitten. We verstaan nu beter waarom die neurofibromen beginnen te groeien vanaf de puberteit, ze zitten in die structuur die gevoelig is aan geslachtshormonen. Die stamcellen blijven zich gedurende gans het leven constant delen en vermenigvuldigen omdat de huid zich voortdurend blijft vernieuwen. Omdat ze zich constant verder delen moeten ze ook constant DNA bijmaken. Gedurende dat proces kan er af en toe een fout insluipen. Als dat foutje zich voordoet in een NF1-gen, dan heb je een stamcel met het NF1-gen uitgeschakeld. We weten dus nu dat de huidneurofibromen niet veroorzaakt worden door de zenuwen, maar door de stamcellen die naast de haarwortels worden aangemaakt. Vandaar het enorme verschil tussen een plexiform neurofibroom en een huidneurofibroom. Huidneurofibromen zijn klein, ontstaan vanaf de puberteit, ontstaat uit de stamcellen van de haarwortels. Veroorzaken geen medische problemen, worden voor zover wij weten nooit kwaadaardig.

Gezien ook hier enorm veel nieuwe informatie beschikbaar wordt, die ons meer inzicht geeft in de mechanismen van de betrokken cellen, zou het ons niet verbazen moest ook voor de huidneurofibromen een behandeling worden gevonden waar we jammer genoeg niet eerder aan hebben gedacht.

Bovendien is het ook zo dat er een effect is van neurofibromatose op het botstelsel, is er ook hier mogelijkheid om bepaalde vormen van experimentele therapie te gaan uitproberen en zijn we ook op dit vlak gestart met één van onze patiënten die operatief niet meer te helpen was.

In een derde luik wil ik het ook hebben over de leerproblemen bij mensen met NF1.

Vorig jaar hoorden we hier een interessante voordracht van Dr Lianne Krab. Ook zij rapporteerde toen over experimenten uitgevoerd bij muizen met NF1.

Er zijn al heel wat studies uitgevoerd bij kinderen zowel als bij volwassenen met leerstoornissen tengevolge van NF1.

Daaruit groeide meer inzicht in de werking van de zenuwen ter hoogte van de hersenen. Men kon aantonen dat een bepaald eiwit, het RAS-eiwit TE actief is in bepaalde zenuwcellen van de hersenen, de neuronen.

Als een eiwit te actief is zouden de hersenen dus beter moeten werken, actiever zijn. Maar in de hersenen heb je twee soorten van neuronen, degenen die stimuleren en degenen die remmen. Spijtig genoeg blijkt nu dat bij personen met neurofibromatose die remmende hersencellen te actief zijn. Zodanig dat het leerproces iets meer geremd wordt dan eigenlijk nodig is. Dan is de vraag uiteraard, kan men die remming niet wat kunnen afzwakken, zelfs opheffen via medicatie ?

Bij muizen behandeld met Lovastatin, een broertje van Simvastatin, bleek dat het teveel aan remmingen wegvault en de muizen een stuk beter leren.

Dan is ook hier weer de logische gevolgtrekking:

Zouden kinderen met NF1 en leerstoornissen dan ook een teveel aan remming hebben van bepaalde delen van de hersenen? Zou diezelfde medicatie ook bij kinderen en volwassenen met leerproblemen gunstige gevolgen hebben? En over welk product gaat dat dan precies? Ook hier weer was het antwoord verrassend. Het gaat om een product dat al op de markt is om cholesterol te verlagen.

Miljoenen mensen met te hoge cholesterol nemen dat product dagelijks in, sommigen al 10-15jaar lang. Men kan er dus van uitgaan dat het een veilig product is. Het patent op dit product is al vervallen, er zijn al generische afleidingen van op de markt, en er zijn geen of weinig bijwerkingen vastgesteld. Kunnen we dan niet proberen of het product ook effect heeft op mensen met leerstoornissen?

Dr. Lianne Krab uit Rotterdam heeft een studie opgezet die ze hier vorig jaar heeft voorgesteld en die intussen werd gepubliceerd in een vooraanstaand medisch tijdschrift. Voor die studie werden 61 kinderen gevolgd, 30 van hen behandeld met Simvastatin, 31 met een placebo. Na 12 weken bleek duidelijk dat kinderen die aanvankelijk scoorden onder het gemiddelde na 12 weken resultaten behaalden die overeenkwamen met het gemiddelde van kinderen in die leeftijd, er was dus duidelijk vooruitgang. Daaruit blijkt dat kinderen die een middel krijgen om beter te presteren, zij het medicatie, zij het een placebo, zich automatisch ook meer gaan inspannen om beter te presteren. Was de vooruitgang dus te wijten aan het effect van die medicatie of aan de motivatie van de betrokken kinderen? Uit de globale resultaten van de ganse testbatterij kon men niet afleiden of de verbetering te wijten was aan het product of aan de motivatie van de kinderen. Uit één test echter, een figuurleggen test, een soort puzzel waarbij ruimtelijke oriëntatie een rol speelt, bleek dat de NF1 kinderen die voor de behandeling goede resultaten hadden door de medicatie geen hogere resultaten haalden. Kinderen met NF1 die voor de test onder het gemiddelde scoorden en met een placebo werden behandeld scoorden niet beter dan voordien, terwijl diegenen die medicatie kregen wél beter scoorden.

Uit de resultaten van die éne test bleek wel degelijk dat de resultaten van kinderen die aanvankelijk niet goed scoorden en medicatie kregen nu bijna genormaliseerd waren. Terwijl bij de kinderen die een placebo kregen nagenoeg geen verbetering werd vastgesteld. Uit die test bleek ook dat het product bij kinderen die normaal functioneren geen effect heeft, bij kinderen die lager dan het gemiddelde scoren echter wél. Deze test liep maar gedurende 12 weken, en bovendien werd met zeer lage dosissen gestart en hebben de kinderen alleen maar in de laatste weken de volledige dosis gekregen. Er zaten dus een aantal beperkingen in die studie.

Relatief weinig proefpersonen waarvan een deel al goed presteerde
Korte behandelingsperiode enkel van week 8 tot 12 de volle dosis

Het placebo-effect, want men kan zich gedurende een aantal weken extra inspannen, maar over een langere testperiode kan dat effect afzwakken.

Deze studie bracht geen definitief antwoord op de vraag of het middel aan onze verwachtingen voldoet. De logische volgende stap is dus een nieuwe studie, over langere tijd, met meer proefpersonen. Hierover meer in een later stadium.

Waar staan we dus op dit moment wat betreft behandelen van neurofibromatose type 1 ?

We hebben de klassieke behandelingen die we al die jaren al gebruikten en waarmee we al heel wat ervaring hebben opgedaan over wanneer en bij wie een bepaalde behandeling meest aangewezen is,

We hebben klassieke medicatie, chirurgische interventies, chemotherapie, kine, logo, ergo, aangepast onderwijs, opvang van de sociale problemen via NF Kontakt, de zomerkampen en anderen vormingsprogramma's voor kinderen met NF.

Uit wetenschappelijke onderzoeksprojecten kregen we nu belangrijke informatie die toelaat nieuwe middelen uit te proberen die kunnen leiden tot bijkomende behandelingen die we kunnen toevoegen aan de mogelijkheden die we op dit moment al hebben. Die nieuwe mogelijkheden zullen ongetwijfeld ook teleurstellingen veroorzaken want niet alles wat we nu op het oog hebben zal efficiënt blijken te zijn, of niet bij alle patiënten het verhoopte effect hebben, of bijwerkingen veroorzaken die we nu nog niet kunnen inschatten

Hoe enthousiast we ook zijn over vorderingen in het wetenschappelijk onderzoek en de nieuwe pistes die we daardoor kunnen gaan verkennen, we moeten zoals steeds voorzichtig zijn en alert blijven, en behoedzaam uitzoeken wat voor onze patiënten een efficiënte en veilige behandeling kan vormen die hun levenskwaliteit kan verbeteren. Dat blijft ons enige en belangrijkste objectief.