

Neurofibromatose type 1 en de volgende generatie.

Alles wat we willen weten over NF1 en kinderswens.

Vivian Vernimmen, klinisch geneticus en PhD student MUMC+



Waarom is kinderwens bij NF1 een belangrijk én interessant onderwerp?

Onderwerp dat leeft bij patiënten...

Worries and needs of adults and parents of adults with neurofibromatosis type 1

[Andre B. Rietman](#), ^{1,2,†} [Hanneke van Helden](#), ^{1,3,†} [Pauline H. Both](#), ^{1,3} [Walter Taal](#), ^{1,4} [Jeroen S. Legerstee](#), ^{1,2} [AnneLoes van Staa](#), ⁵ [Henriette A. Moll](#), ^{1,6} [Rianne Oostenbrink](#), ^{1,6} and [Agnies M. van Eeghen](#) ^{1,3,6,7}

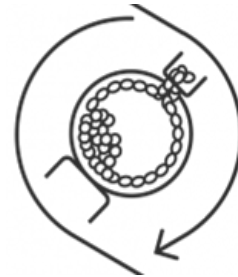
5.3 | Family planning difficulties

There were many worries regarding family planning. Patients appeared to be informed that they could pass NF1 to their offspring, but discussed their need for timely and adequate information and care on this issue. Some of the patients mentioned the desire to have children but felt uncertain about obtaining a relationship which would allow for that in the future.

Waarom is kinderwens bij NF1 een belangrijk én interessant onderwerp?



Vragen voor én door zorgverleners



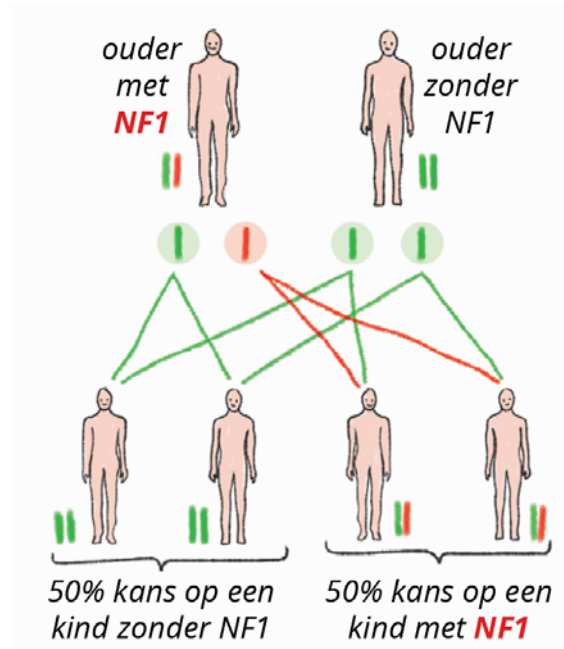
Counseling
Variabiliteit tussen én binnen families

DNA oz
Vaak unieke mutaties Vaak de novo

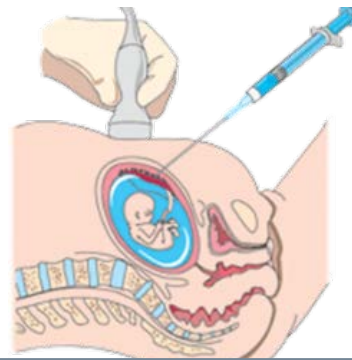
Reproductieve opties
Welke opties? IVF veilig voor vrouwen met NF1?

Zwangerschap
Toename neurofibromen Hoger risico op complicaties

Reproductieve opties



Spontane zwangerschap

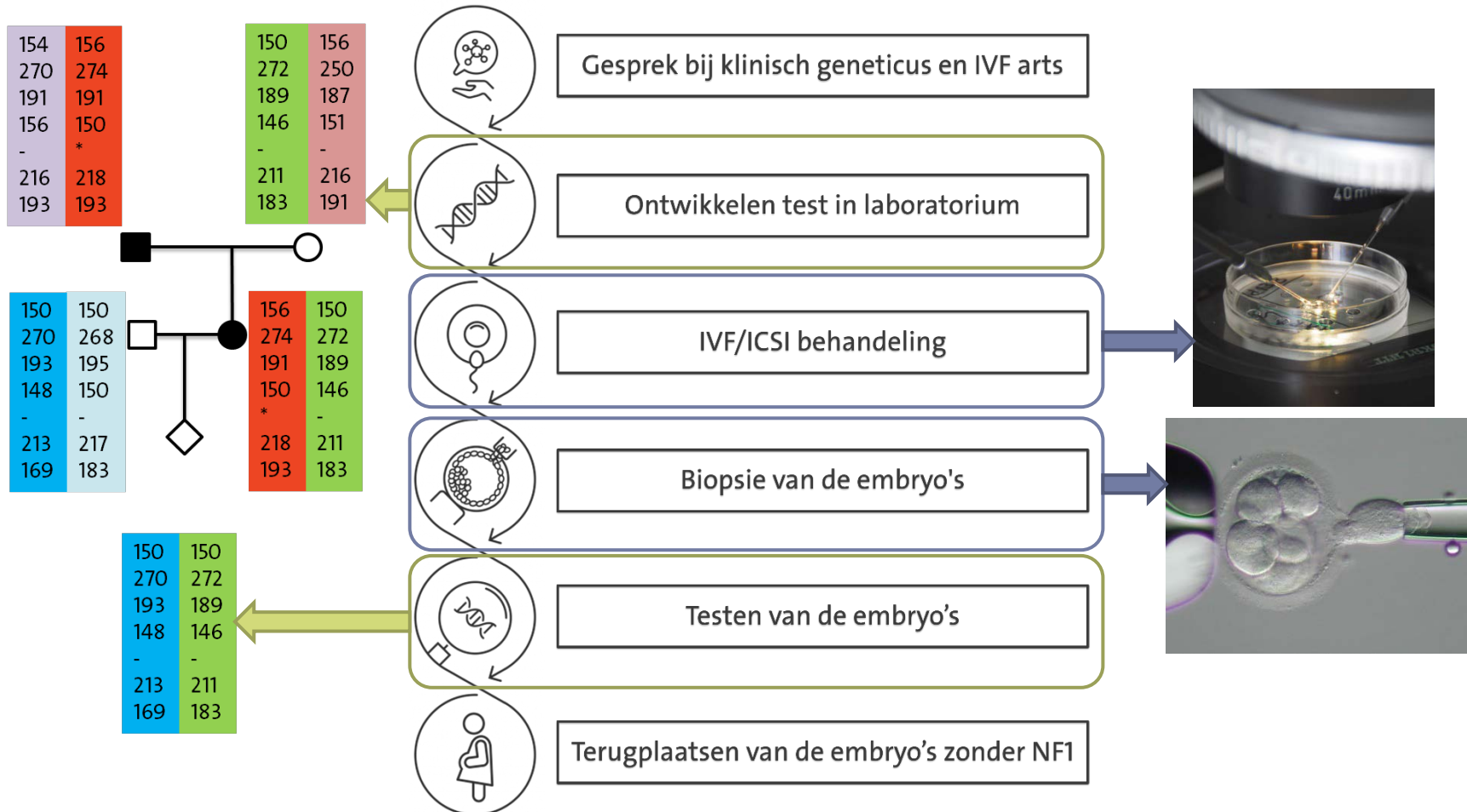


Invasieve prenatale diagnostiek

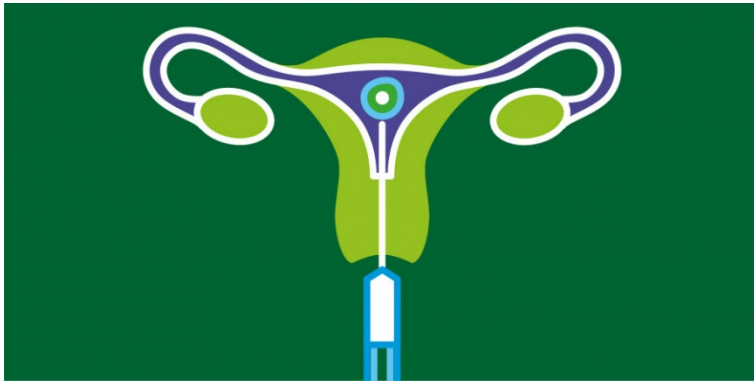


Preimplantatie genetische test

Preimplantatie genetisch test (PGT) of embryoselectie



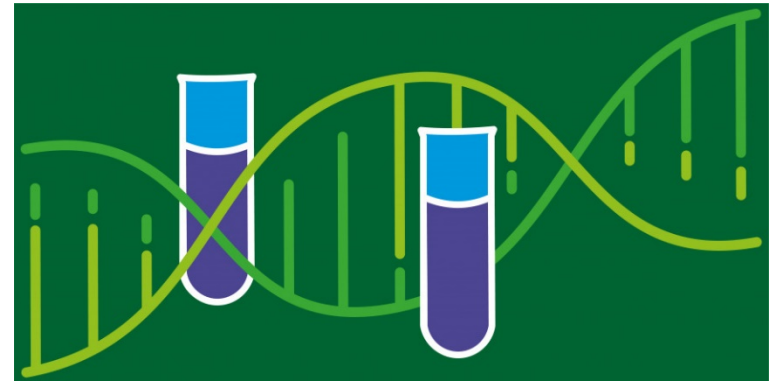
Onderzoeksprojecten naar PGT voor NF1



Klinische aspecten

Optimaliseren counseling en zorg

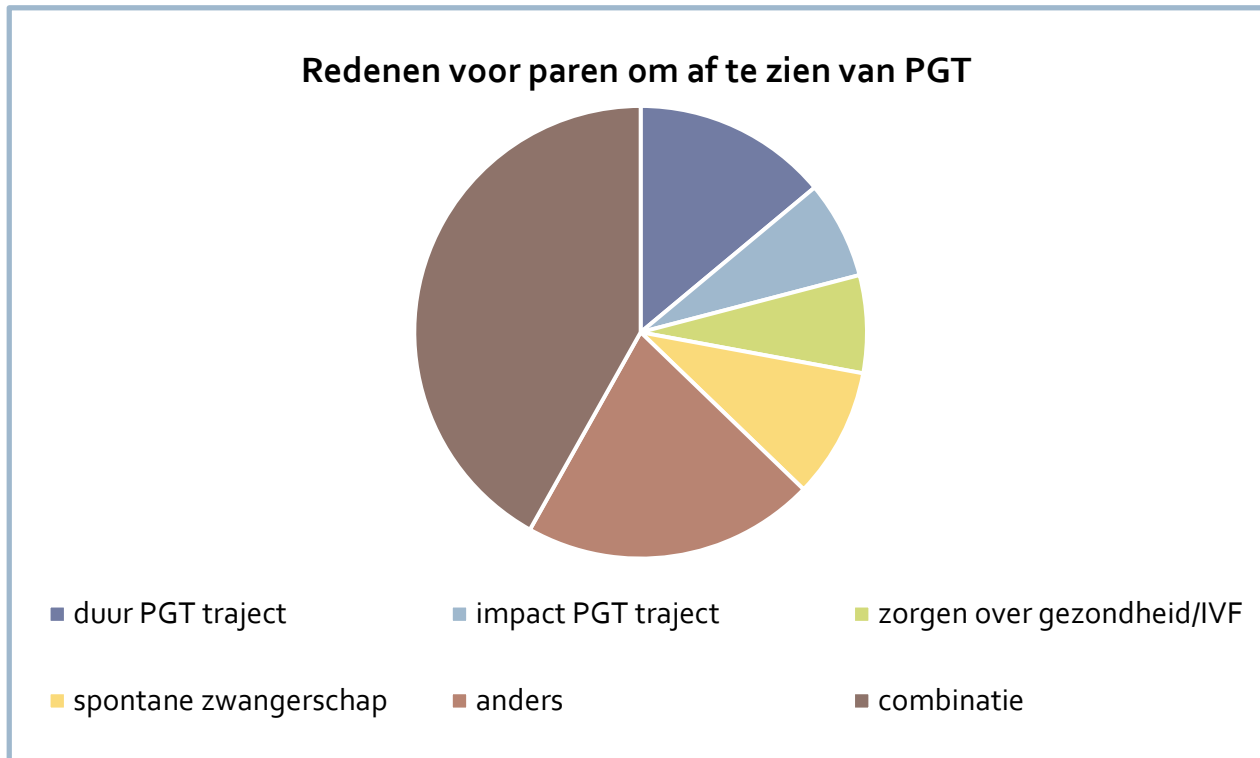
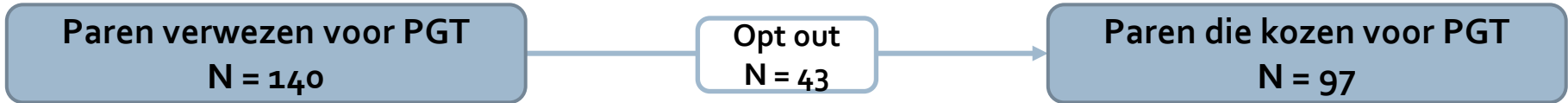
Paren verwezen voor PGT met de indicatie NF1 tussen januari 1997 en januari 2020.



Moleculaire aspecten

Technische uitdagingen en valkuilen

Traject van paren verwezen in periode 1997-2020



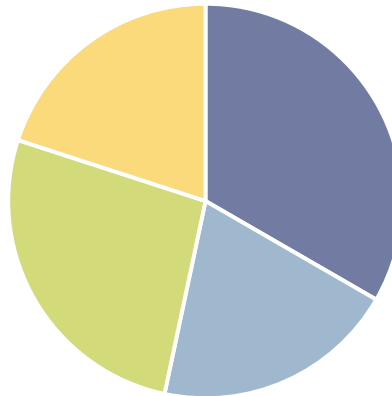
Traject van paren verwezen in periode 1997-2020

Paren die kozen voor PGT
N = 97

Niet mogelijk
N = 15

Paren die doorgingen met PGT
N = 82

Redenen dat paren niet in aanmerking kwamen voor PGT



■ Niet voldaan aan criteria voor IVF

■ Gezondheid vrouw

■ Oorzakelijke variant in NF1 niet gevonden

■ Variant van onbekende betekenis in NF1

Preconceptiescreening



Fertiliteit n = 78	Man met NF1 n = 34	Vrouw met NF1 n = 44	P waarde
Mannelijke subfertiliteit <i>Afwijkende semenanalyse</i>	7 (20.6%)	3 (6.8%)	0.093

Conclusie: Hoger percentage mannelijke fertiliteit in mannen met NF1, klinisch relevante trend?

Mogelijke verklaringen:

- Bias
- Sociaal
- En... biologisch?

Neurofibromin haploinsufficiency results in altered spermatogenesis in a mouse model of neurofibromatosis type 1

Harleen Chohan , Mitra Esfandiarei , Darian Arman, Catherine D. Van Raamsdonk, Cornelis van Breemen, Jan M. Friedman, Kimberly A. Jett

Published: December 20, 2018 • <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208835>

Cardiovasculair onderzoek bij vrouwen met NF1

n = 44

Cardiologisch onderzoek verricht en bijzonderheden aangetoond <i>Hypertensie, mitralisklepprolaps/insufficiëntie</i>	5 (11%)
Geen cardiologisch onderzoek verricht	15 (34.1%)

Conclusies:

- Bij 2/3 van de vrouwen met NF1 werd cardiologisch onderzoek verricht
- Geen contra-indicatie voor IVF en/of zwangerschap
- Bij 1/3 van de vrouwen werd geen cardiologisch onderzoek verricht

IVF behandeling

Paren met ≥ 1 IVF behandeling n = 67	Man aangedaan n = 27	Vrouw aangedaan n = 40	P waarde
Complicaties <i>Ovarieel hyperstimulatie syndroom, ovariële bloeding</i>	4 (14.8%)	2 (5.0%)	0.211

Conclusie: Er werden in dit cohort niet meer complicaties van de IVF behandeling gezien bij vrouwen met NF1.

Zwangerschappen en kinderen na PGT

42 doorgaande zwangerschappen
Zwangerschapskans/embryotransfer = 24%
Zwangerschapskans/paar met ≥ 1 embryotransfer = 68%

Bij vrouwen met NF1

- Geen (ernstige) cardiovasculaire problemen
 - Geen maternaal overlijden
- Geen MPSNT of plexiforme neurofibromen

42 kinderen geboren (1 tweeling)

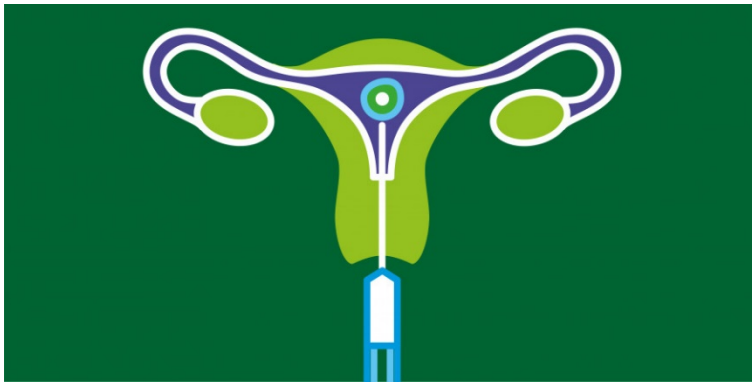
Take home messages

- ▶ PGT is een **succesvolle** en **veilige** reproductieve optie voor paren met NF₁
- ▶ **Tijdige reproductieve counseling** en **genetische bevestiging diagnose** zijn essentieel om PGT beschikbaar te maken voor alle paren

Vragen die zijn ontstaan:

- ▶ Preconceptiescreening door cardioloog altijd noodzakelijk bij vrouwen met NF₁?
- ▶ Verminderde fertiliteit bij mannen met NF₁?

Onderzoeksprojecten naar PGT voor NF1



Klinische aspecten
Optimaliseren counseling en zorg



Moleculaire aspecten
Technische uitdagingen en valkuilen

Data over alle PGT testen ontwikkeld t/m 2022.

 **Maastricht UMC+**
 Universitair Ziekenhuis Brussel
 *Les Hôpitaux Universitaires de STRASBOURG*

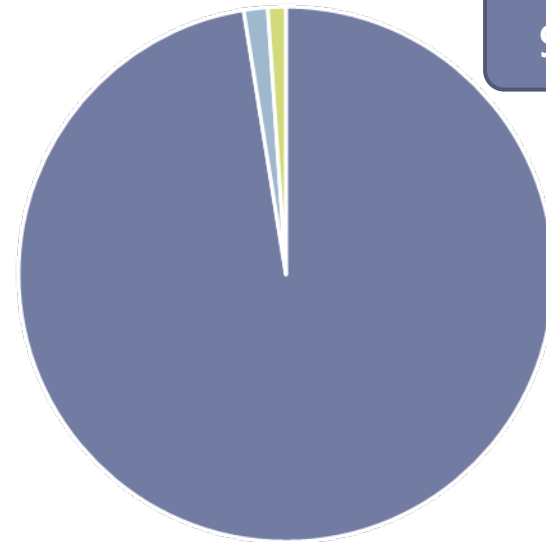
PGT test ontwikkeling BruMaStra cohort

Moleculaire aspecten *In progress*

277 paren test ontwikkeling gestart
269 succesvolle PGT tests ontwikkeld

N = 277 paren

97%!



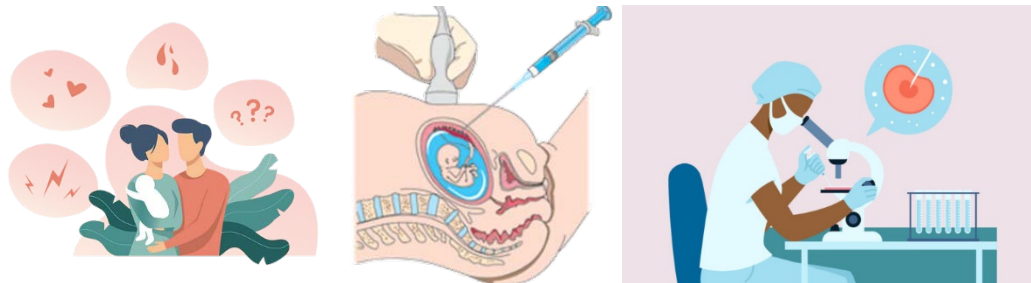
- succesvolle PGT test ontwikkeld
- opt-out gedurende PGT test ontwikkeling
- technisch niet mogelijk



Verwijzerstudie



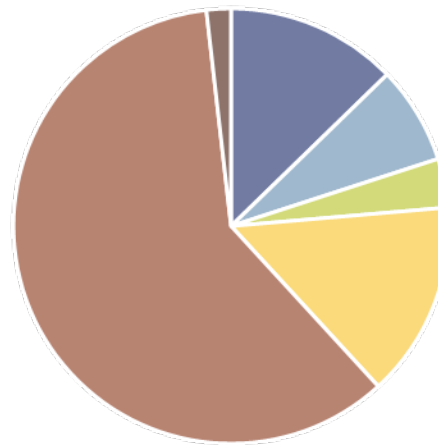
**Mening, kennis en verwijsgedrag
ten aanzien van PGT en PND
bij professionals binnen NF1 zorg**



Pilot

Specialisme

februari 2022 t/m mei 2022
56 respondenten



- Gynaecologie/IVF
- Kinderneurologie
- Kindergeneeskunde
- Neurologie
- Klinische genetica
- Oogheelkunde

2023: volledige uitrol

DOEL

Minimaal 100 respondenten
Verschillende specialismen

Zie jij patiënten met NF1? Doe mee!
Volledig anoniem, duur +/- 10 minuten



[https://nl.surveymonkey.com/r/
verwijzerstudieNF1](https://nl.surveymonkey.com/r/verwijzerstudieNF1)



Heb je collega's die patiënten met NF1 zien? Stuur de link en/of de QR-code door!

2023: volledige uitrol

DOEL

Minimaal 100 respondenten
Verschillende specialismen

NF1 behandelteams, (kinder)neurologie,
(kinder)oncologie, oogheelkunde,
dermatologie, gynaecologie,
neuropsychologie etc.



Ideeën om jouw collega's
lokaal en/of landelijk
te bereiken? Mail naar:
vivian.vernimmen@mumc.nl

Met dank aan o.a.

Onderzoeksteam:

Christine de Die

Constance Stumpel

Aimee Paulussen

NF1 team Maastricht voor volwassenen:

Martijn Broen

Monique van Anten

NF1 team Maastricht voor kinderen:

Sylvia Klinkenberg

Etienne Janssen

Laetitia Wagener

Gert-Jan Driessen

NF1 expertisenetwerk:

Sigrid Hendriks

Neurofibromatose Vereniging Nederland:

Ine Israel

PGT Maastricht:

Jos Dreessen  Maastricht UMC+

Frank Snepvangers

Ron van Golde

Edith Coonen

Masoud Zamani Esteki

PGT/IVF transport centra:

Marianne van Buul-van Zwet

Irene Homminga

Alwin Derijck



Brussel:

Martine De Rycke



Strasbourg:

Céline Moutou

Julia Lauer Zillhardt

