

Europese richtlijn NF 1 GENTURIS stand van zaken

Rianne Oostenbrink

21 maart 2022



Herziene diagnostische criteria NF1

Legius et al, Genetics in Med, 2021

A) Bij een individu zonder een ouder met de diagnose NF1 mag de diagnose NF1 gesteld worden als 2 of meer van de volgende criteria aanwezig zijn

≥ 6 café-au-lait vlekken (min 5 mm diameter prepubertair; min 15mm diameter postpubertair)

Freckling in oksel of liesregio

Twee of meer neurofibromen van elk type of 1 plexiform neurofibroom

Optic pathway glioom

≥ 2 iris Lisch noduli (spleetlamp onderzoek), of ≥ 2 choroidale afwijkingen (vastgesteld met optische coherentie tomografie)

kenmerkende botlesie (sfenoid dysplasie, anterolaterale bowing van de tibia of pseudoarthrose van een van de lange pijpbeenderen)

heterozygote pathogene NF1 mutatie vastgesteld in minimaal 50% van het weefsel, zoals bv. witte bloedcellen.

B) Een kind van een ouder met de diagnose NF1 volgens de criteria zoals bij A genoemd, wordt de diagnose NF1 gesteld als 1 of meer kenmerken uit A aanwezig.

Herziene diagnostische criteria SPRED1/Legius

A) Bij een individu zonder een ouder met de diagnose Legius syndroom mag deze diagnose gesteld worden als beide criteria zoals onderstaand aanwezig:

>= 6 or meer café-au-lait vlekken verdeeld over beide lichaamshelften, en geen andere NF1-gerelateerde diagnostische criteria behalve freckling

Een aangetoonde heterozygote ziekte veroorzakende verandering in het SPRED1-gen

B) Bij een kind van een ouder met Legius syndroom mag de diagnose Legius syndroom gesteld worden als één van de criteria zoals hierboven onder A vermeld staan aanwezig is.



Herziene NF1 criteria – wat is er anders?

Genetische mutatie is opgenomen in de criteria

Met een bewezen mutatie hoeft er maar 1 ander kenmerk aanwezig te zijn

Specifieke beschrijving van het Legius syndroom (SPRED1 mutatie)



GENTURIS NF1 richtlijn werkgroep

Proces

Richtlijn kerngroep n=14

Richtlijn adviesgroep n= 19

Reflectie groep (Delphi tav aanbevelingen) n=60

GENTURIS NF1 richtlijn onderwerpen

'tumour management'

OPG

Non-OPG

Plexiforme neurofibromen (apart voor PN in orbita)

Atypische PN

MPNST

Cutane neurofibromen

Feochromocytoom

Borstcarcinoom

Glomustumor

GIST

Juveniele myeloide leukemie

Psychosociale factoren

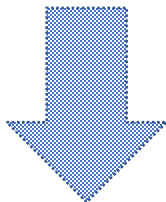
GENTURIS Richtlijn NF1 - toepassing

Richtlijn tekst afgerond

Samenvatting in publicatie, in preparation

NF1 Care pathway

Lay summary



Vertaalslag naar NL situatie

GENTURIS NF1 richtlijn tumor management

Whole body MRI (WB-MRI)

50% van NF1 patiënten heeft interne neurofibromen
hoeveelheid interne neurofibromen voorspelt kans op MPNST voor volwassenen

Coupes WB-MRI 3 cm

Interne neurofibromen zijn ook kleiner dan 3 cm

(Nog) geen behandeling anders dan chirurgie

WB-MRI 1x rond 18^e jaar?



www.genturis.eu



European
Reference
Network

Genetic Tumour Risk Syndromes
(ERN GENTURIS)

Erasmus MC

Sophia Kinderziekenhuis



GENTURIS NF1 richtlijn tumor management

Screenende MRI hersenen

Stabiele OPG vs OPG met klachten

UBO's (of FASIs) hebben geen klinische betekenis

OPG met symptomen lastig te 'vinden' bij jonge kinderen (visusbepaling)

Bij jonge kinderen moet OPG vaker behandeld worden

Laagdrempeliger MRI, mn kinderen rond 2 jr met inconclusief OHK onderzoek bij herhaling

Stabiele LGG zonder klachten

UBO's (of FASIs) hebben geen klinische betekenis

Occurrence of HGG at adult age

Screening CZS MRI at transition age for gliomas



www.genturis.eu



European
Reference
Network

Genetic Tumour Risk Syndromes
(ERN GENTURIS)

Erasmus MC
Erasmus

Sophia Kinderziekenhuis



Nieuwe 'technieken'

OCT Optic coherence tomography for OPG

Psychological support to shared decision making

Reducing radiation (PET-MRI, MRI for breastcancer screening)

MEKi if available, to be considered for PNF1-PN in children



www.genturis.eu



European
Reference
Network

Genetic Tumour Risk Syndromes
(ERN GENTURIS)

Erasmus MC
Erasmus

Sophia Kinderziekenhuis



NF1-GENTURIS Guideline Gaps

Timing intervals of routine surveillance (transition age)

Effects of screening by WB-MRI and CZS MRI - pending on access to care?

Lack of natural history data

Position of MEKi in NF1-PN vs surgery

Quantifying cutaneous neurofibromas/outcomes



www.genturis.eu



European
Reference
Network

Genetic Tumour Risk Syndromes
(ERN GENTURIS)

Erasmus MC

Sophia Kinderziekenhuis



Nationaal register NF1 netwerk

Rianne Oostenbrink

21 maart 2022



NF1-care in NL specific

Standardized followup

General population of NF1

Clinical network

NF1
EXPERTISENETWERK



VSO

PATIENTENROEPSEL VOOR ZELDZAME EN GENETISCHE AANDOENINGEN

Changes in NF1 care leads to questions

- i) *who* should be treated to benefit most
- ii) *when* should treatment optimally be started and stopped
- iii) *what* will be the effect of this treatment compared to natural course



?



Project supported by AZ

Content building

Software platform

Training users (instruction material)

Evaluation and dissemination (quality report, publication)



Output NF1 registry

Annual quality assessment of the national network

ERN-GENTURIS reports

Identifying potential patients for (new) treatments of trials

Longitudinal studies natural course

radiology studies



Building national registry for NF1

Baseline patient information (age, gender, mutation status), manifestations of NF1 and their first date of occurrence, evolution of manifestations (number, size) at specified intervals, treatment and interventions

For specific manifestations detailed data (e.g. performance of imaging for plexiform neurofibromas, optic pathway gliomas (OPGs) and other gliomas; treatment (starting and stopping dates, type treatment)).

Follow international initiatives of outcome assessment in NF, like REiNS, the clinical trial consortia, and EU-PEARL-initiatives (www.eu-pearl.eu).

