

DENKEN EN VOELEN: WAT NF1 NOG MEER IS DAN EEN FYSIEK PROBLEEM?



Sandra van Abeelen,
Gz-psycholoog

Centrum Neurologische
Leerproblemen (CNL)

Kempenhaeghe
Oosterhout/Heeze

André Rietman,
Gz-psycholoog

Erasmus Medisch Centrum
Sophia Kinderziekenhuis
Rotterdam

ENCORE Expertisecentrum voor
zeldzame genetische
Neurocognitieve
Ontwikkelingsstoornissen



ALS JE IN JE BROWSER INTYPT: 'NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1'



au lait spots



axillary freckling



ziekte



neurofibroom



neurofibromatose



recklinghausen



neurofibromatose type



neurofibromen



disease



Neurofibromatosis type 1 (NF1): Treating he...
aboutkidshealth.ca



2: NF1 manifestations. The dis...
researchgate.net



Neurofibromatosis - Pe...
msdmanuals.com



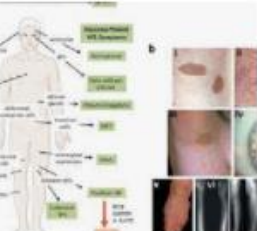
neurofibromatosis_type_1 [Operative Neuro...
operativeneurosurgery.com



Cureus | Chronic Lymphocytic Leukemia in Neurofi...
cureus.com



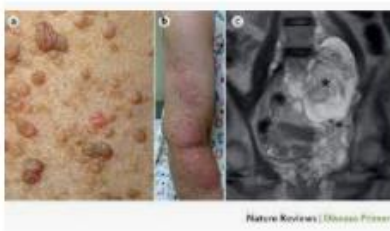
Frontiers | Impacts of NF1 Gene Mut...
frontiersin.org



Neurofibromatosis type 1 (NF1) i...
researchgate.net



Neurofibromatosis type 1 - Wikipedia
en.wikipedia.org



Neurofibromatosis type 1 | Nature Reviews Disease ...
nature.com



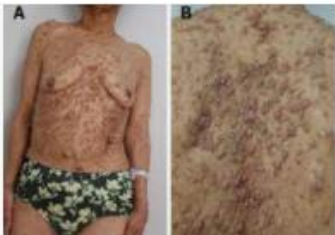
Clinical characteristics and s...
bmcmmedgenet.biomedcentral.c...



Recognizing Neurofibromatosis in Children - ...
consultqd.clevelandclinic.org



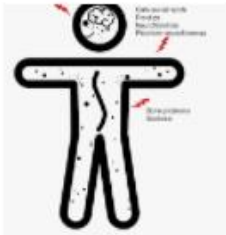
Neurofibromatosis Netw...
d.facebook.com



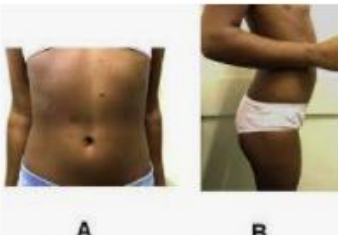
Intraductal papillary bile duct adenocarcinom...
wjgnet.com



Neurofibromatosis Type 1: Practice Essen...
emedicine.medscape.com



Neurofibromatose type 1 (N...
encore-expertisecentrum.nl



Neurofibromatosis type 1: State-of-the-art revi...
resmedjournal.com



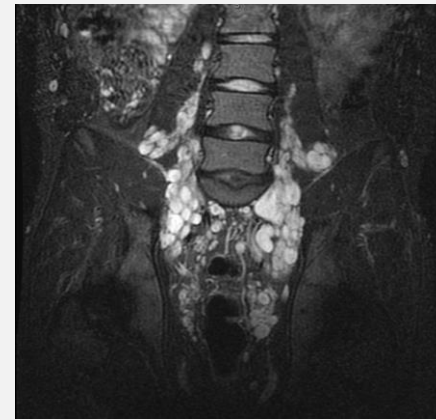
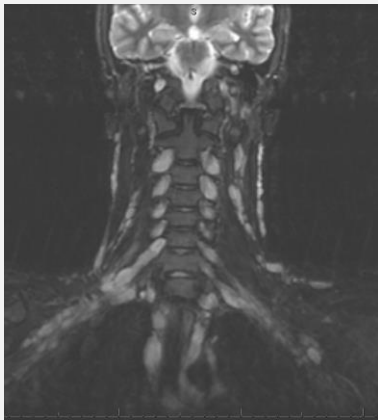
Neurofibromatosis Type...
emedicine.medscape.com



Neurofibromatose (ziekte van von Recklingha...
huidziekten.nl

JONGEN VAN 19 JAAR

- NFI-Diagnose met 18 maanden
- Speciaal onderwijs basis- en voortgezet onderwijs-VMBO-t examen in delen
- Basisschool: aandachtsproblemen, ADHD en ASS diagnose
- Poli KJPP van 14-19 jaar: pijn, vermoeidheid en chaos
(kan school of werk volhouden voor 3 of 4 halve weekdays)
- MRI: uitgebreide paravertebrale neurofibromen, geen maligniteit
- Psychologisch onderzoek: gemiddeld IQ, problemen met executieve functies
- Psychologische hulp: ouderbegeleiding, activering, beschermd wonen, begeleid werk

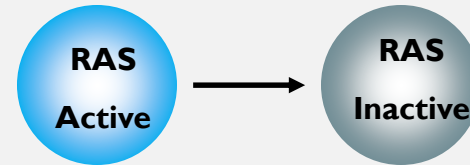


COGNITIE BIJ NFI

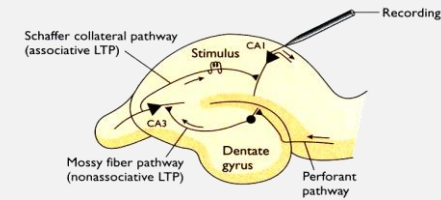
FUNDAMENTEEL ONDERZOEK NFI COGNITIE EN GEDRAG



- Moleculair



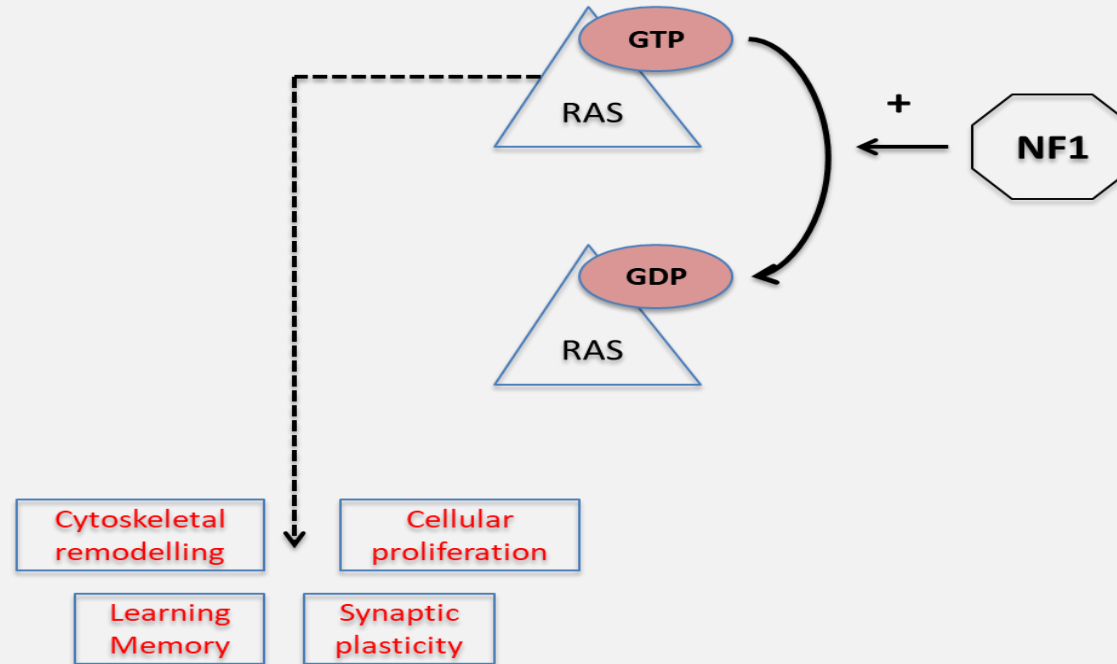
- Cel



- Gedrag
 - Cognitie/leren
 - Neuropsychologische functies
 - Gedragsproblemen



NEUROSCIENCE OF LEARNING IN NFI



MULTIPLE TREATMENT TARGETS FOR COGNITIVE DYSFUNCTION IN NFI

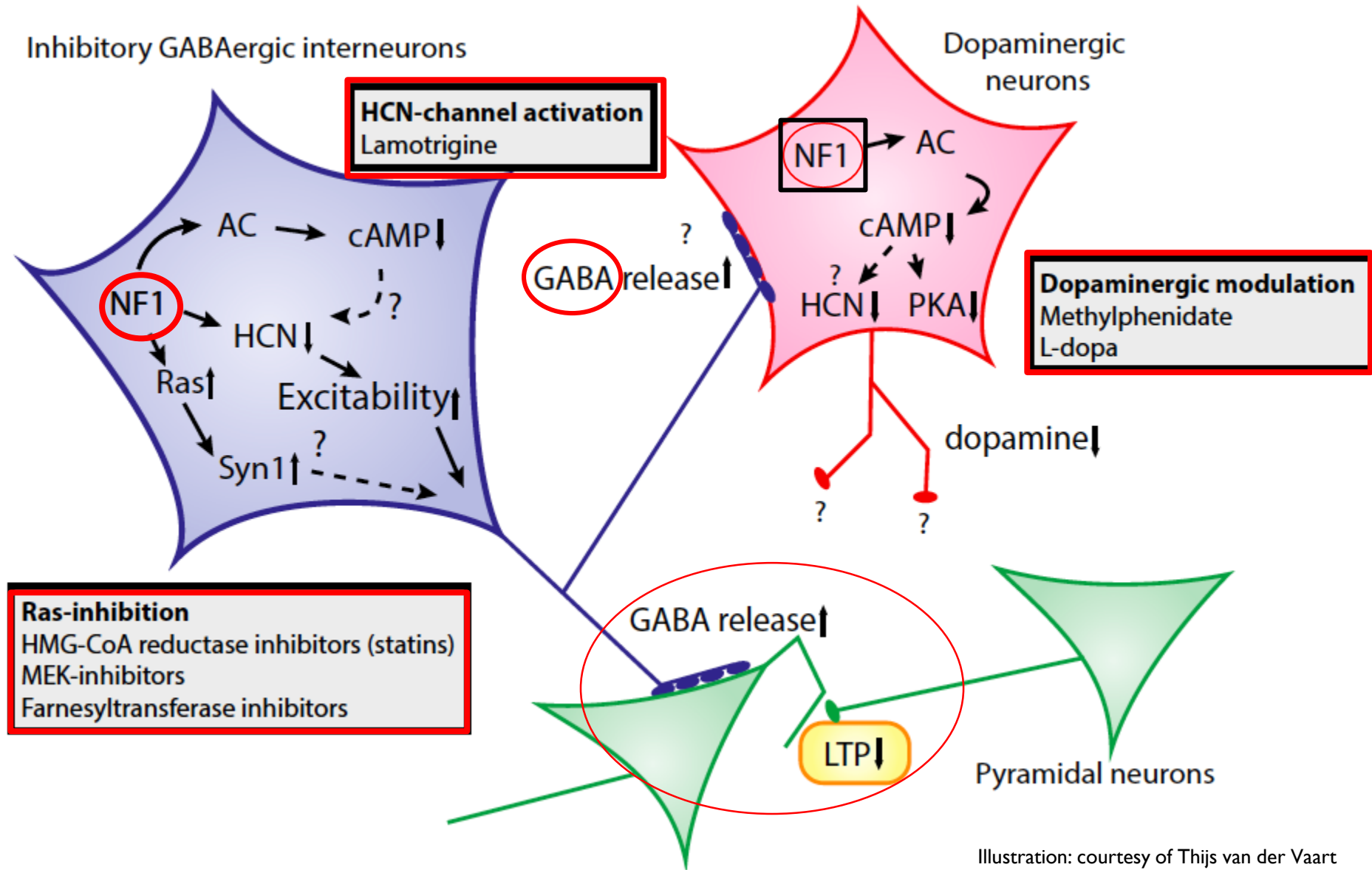


Illustration: courtesy of Thijs van der Vaart

NF1, LEERPROBLEMEN EN INTELLIGENTIE

- Intelligentie (IQ) normaal verdeeld met *left shift* van min. 10 punten (vgl. norm of brusjes)
- Totaal IQ 87 (SD 15), Verbaal IQ 89; Performa IQ 88 (N=497; Mn lft=9, IQR=6-12)
- Chromosomale microdeletie significant lager IQ (T 73; V 77; P 73)
- Geen invloed van type (intragene) mutaties
- Scores van monozygote tweelingen sterk gecorreleerd (ICC=0.90)
- Verstandelijke beperking bij 4-8%

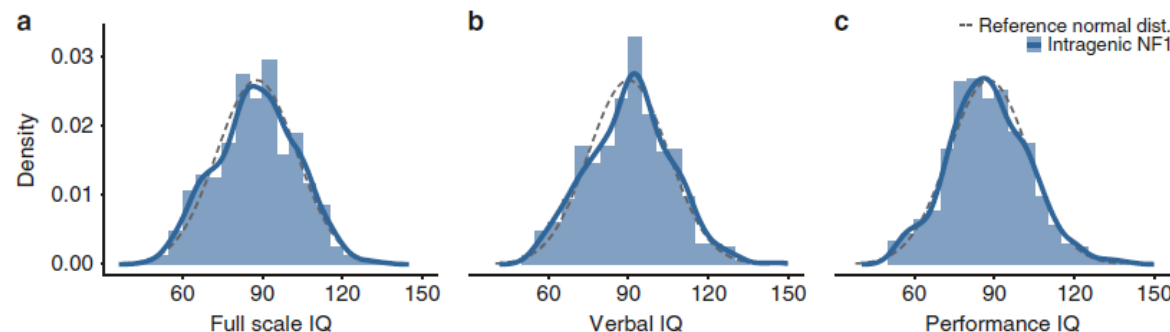
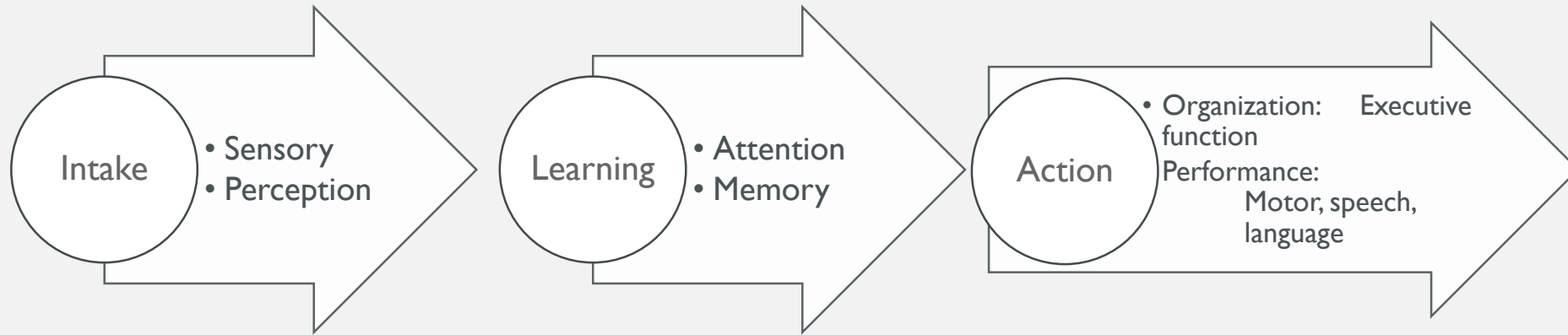
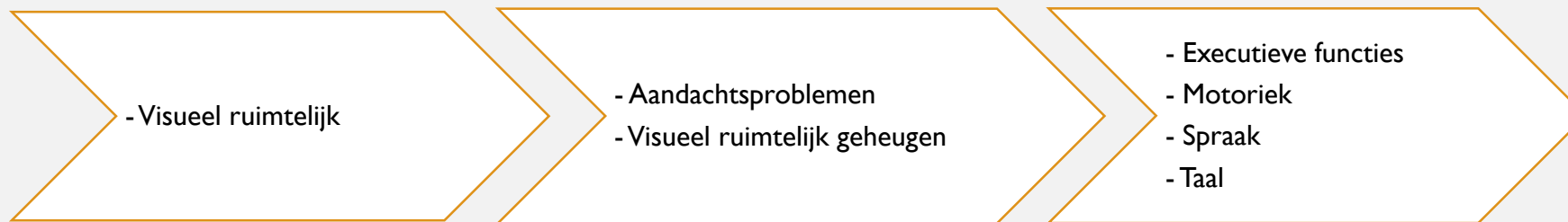


Fig. 2 Distribution of IQ scores in neurofibromatosis type 1 (NF1) individuals with intragenic genotypes. Density plots and histograms for full-scale IQ (FSIQ) (a), verbal IQ (VIQ) (b), and performance IQ (PIQ) (c). Solid blue lines and light blue bars show the distribution in NF1 individuals with intragenic genotypes (no chromosomal microdeletions [CMD]; $n = 470$). Gray dashed lines are reference normal distributions with the same mean as in the NF1 data and an SD of 15.

INFORMATIEVERWERKING EN ACTIE



Issues in neurofibromatosis type 1



Problemen m.b.t. alle stappen: Slaap, Vermoeidheid, Sociaal-emotioneel, Lezen, Spellen, Rekenen, Schrijven

Comorbiditeit m.b.t. alle stappen: ADHD, DCD, ASS

GEDRAGSPROBLEMEN BIJ NFI

SLAAPPROBLEMEN

- Neurofibromine nodig voor Ca^{+} cyclus in circadiane neuronen. Studies bij fruitvliegjes: gebrek aan Nf1 vertstoort circadiaan ritme
- Recente studie: hoog percentage OSA bij NFI
- Slaapproblemen zeer vaak bij NFI!
 - Inslaapproblemen (ADHD, MPh, melatonine?)
 - Doorslaapproblemen



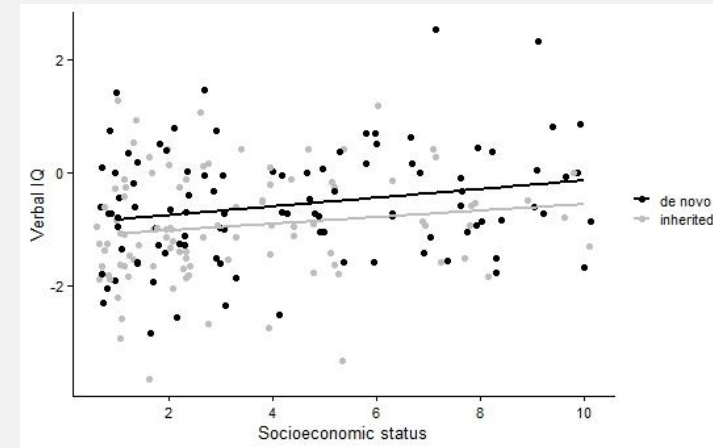
VOORSPELLERS VAN LEER- EN GEDRAGSPROBLEMEN BIJ NFI

- **Geslacht:**

Geen bias voor cognitieve problemen of ADHD(!) Autisme wel 4:1

- **Socio-economische status:**

Lagere SES hangt samen met slechtere resultaten cognitief, gedrag en schools leren



Geoffroy et al, 2021

- **Familiegeschiedenis met NFI:**

Slechtere cognitieve resultaten na controleren voor SES (?)

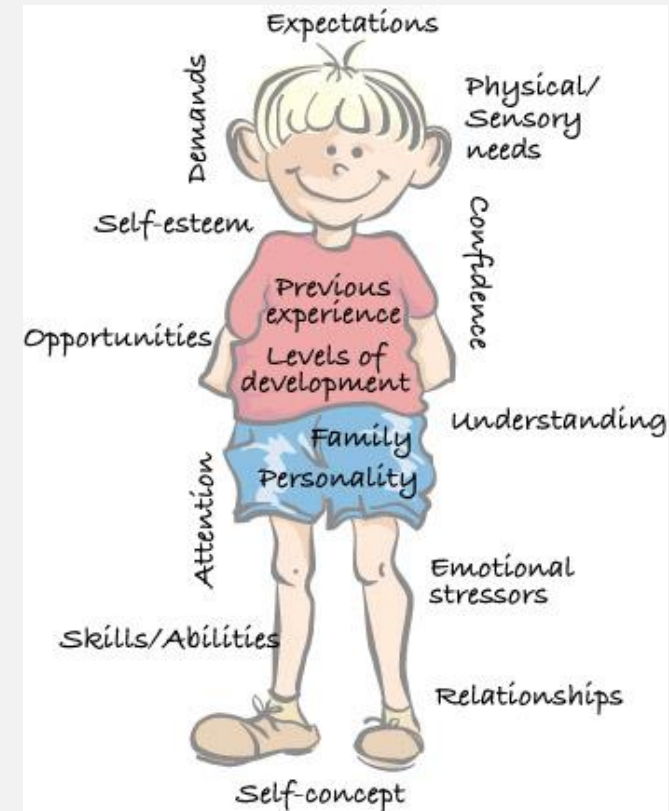
- **Neurologische comorbiditeit:**

Hydrocephalus & epilepsie geassocieerd met slechtere cognitieve resultaten

**BEGELEIDING EN BEHANDELING
COGNITIEVE EN
GEDRAGSPROBLEMEN BIJ NFI**

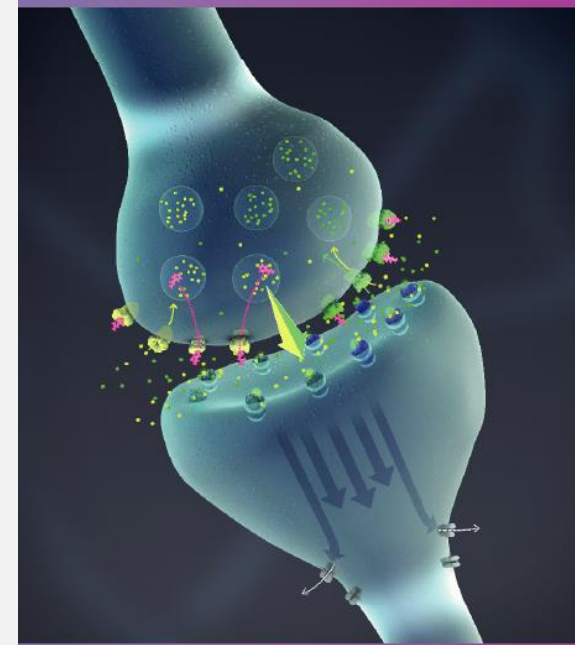
MANAGEMENT- GENERAL PRINCIPLES

- Beoordeling kinderarts $\leftrightarrow$ expertisecentrum
- Naast fysieke beoordeling aandacht voor leren en gedrag, inclusief sociaal emotioneel, communicatie, DCD-, ADHD- en ASS- symptomen
- Gedragsmanagement – ouderbegeleiding rond emotionele en gedragsproblemen
- (Cognitieve) gedragstherapie en andere praat-therapieën bij angst, somberheid en vermoeidheid
- Rol van *acceptance and commitment therapy* (ACT) overwogen
- Interventies voor motorische en taalproblemen
- Gedragsmedicatie



GEDRAGSMEDICATIE

- Medicatie is een optie, maar vaak niet de enige
- Methylfenidaat voor ADHD vaak effectief voor schools leren, zeker samen met ondersteuning op school
- CGT evt. samen met middelen voor angst en stemming (SSRI)
- Melatonine kan helpen bij inslaapproblemen, samen met verbetering slaaphygiëne





Thank you
for your
attention!
Any
questions?



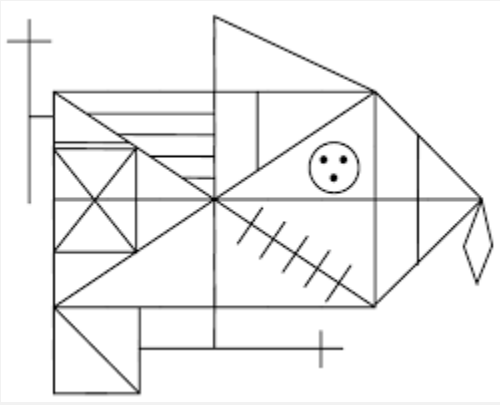
- **TIQ ~85-90**
- **4-8% VB**
- **Beperkingen in werkgeheugen en visueel ruimtelijk (kinderen)**

Autisme spectrum stoornis 10-25%
(kinderen)

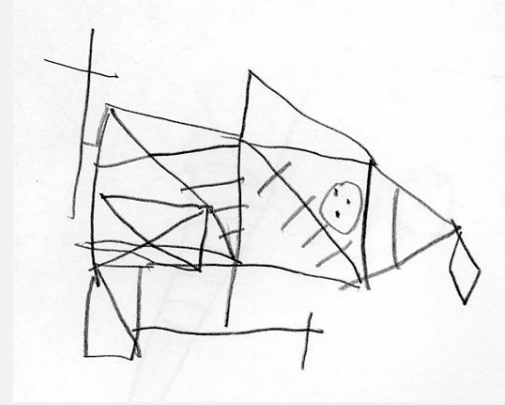
Cognitieve & gedragsproblemen NFI

(Sociale) angst, somberheid/depressie
(kinderen én volwassenen, 20-50%?)

ADHD 30-50%
(kinderen)



NEUROCOGNITIEVE PROBLEMEN BIJ NFI



- Heel vaak:
 - Benedengemiddeld IQ, aandachts-, executieve-, visueel ruimtelijke-, motorische en school-leer-problemen
- Vaak:
 - ADHD, Vermoeidheid, sociaal emotionele problemen, slaap- en spraakproblemen
- Geregeld:
 - ASS (autisme), verstandelijke beperking, taalproblemen

GEDRAGS- EN EMOTIONELE PROBLEMEN

- Ontwikkelingsstoornissen: DCD, ADHD, ASS
- Internaliserend/externaliserend: emotionele problemen bij children ~30%,
depressie bij volwassenen ~50% (Cohen et al, 2016)
- Hoog niveau van vermoeidheid bij kinderen en volwassenen met NFI (Vassallo et al, 2020)
- Ophoping van problemen cognitief, emotioneel, sociaal, motorisch
heeft sterke invloed op schools functioneren en kwaliteit van leven



TAKE HOME

- Sterk verhoogde niveaus van cognitieve, emotionele en gedragsmatige problemen bij NFI bij zowel kinderen als volwassenen
- Kinderen en adolescenten: regelmatig screenen op ontwikkelingsstoornissen.
- De combinatie van moeilijkheden op meerdere gebieden een impact heeft op het functioneren.
- Huidige behandelingen richten zich op symptoomreductie
- Translationeel onderzoek en *targeted treatment*-behandelingen zijn gericht op een meer causale aanpak, maar nog niet geschikt voor klinische toepassing.



REFERENCES FOR STUDIES INTO COGNITIVE PROBLEMS IN NFI

- **Neuropsychological**

- Intelligence *Ottenhoff, 2020; Payne, 2019*
- Language and visuospatial skills *Bulgheroni, 2019*
- Motor function *Huijbregts, 2010; Zimmerman, 2015; Rietman, 2017*
- Executive function and attention *Payne, 2011*
- Emotional and social skills *Huijbregts, 2010; Lewis, 2016; Haebich, 2019*
- Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) *Koth, 2000; Mautner, 2002; Hyman, 2005*
- Autism spectrum disorders *Walsh, 2013; Plasschaert, 2015; Garg, 2015; Eijk, 2018*
- Academic problems *North, 1995; Hyman, 2005; Krab, 2008; Cutting, 2010*

- **Overviews**

- Annukka Lehtonen et al., 2012
- Martha Torres Nupan et al., 2017

TARGETED PHARMACOLOGICAL TREATMENTS FOR COGNITION

- *Randomized controlled trials (2008 – 2018)*
 - NFI simvastatin trial Krab et al., 2008
 - NFI-SIMCODA Van der Vaart et al., 2013
 - STARS trial Payne et al., 2015
 - Lovastatin trial Bearden et al, 2016
 - SANTA trial Stivaros et al., 2018

 - Methylphenidate and ADHD Lion-François et al, 2014

 - EXCEL trial (Lamotrigine) Ottenhoff (unpublished)

EXPERIMENTAL TREATMENTS- EMERGING THERAPEUTIC STRATEGIES



[Neurol Genet.](#) 2021 Oct; 7(5): e616.

PMCID: PMC8351286

Published online 2021 Aug 6. doi: [10.1212/NXG.0000000000000616](https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000000616)

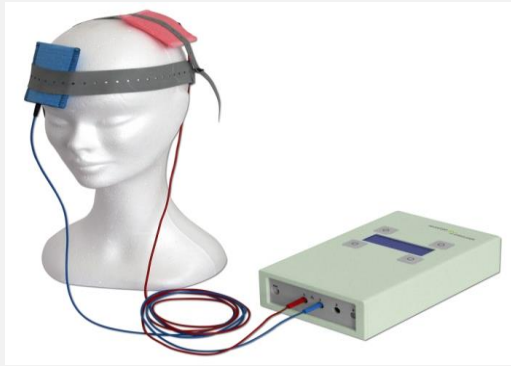
PMID: [34377779](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34377779/)

Impact of MEK Inhibitor Therapy on Neurocognitive Functioning in NF1

Walsh et al, 2021

- MEK inhibitors – used for plexiform neurofibromas & progressive low-grade gliomas. Pilot data suggest may have an effect on cognition particularly on executive function - however only single arm study- no RCTs

EXPERIMENTAL TREATMENTS- EMERGING THERAPEUTIC STRATEGIES



**Transcranial direct current
stimulation (tDCS)**

- Anodal tDCS ↑ cortical excitability and ↓ GABA, ↑ Glutamate and enhances long-term potentiation and functional connectivity and effects on dopamine and serotonin re-uptake



Transmagnetic stimulation

COGNITIVE TREATMENT

- **Generic interventions:**

- Regular physical, occupational and speech-language therapy, Regular and special education, methylphenidate, working memory training,
- Remedial training for reading, arithmetic and writing,
- Treatment of chronic pain, fatigue, or other somatic complaints
- (CTF-flyers on Learning Disabilities!)

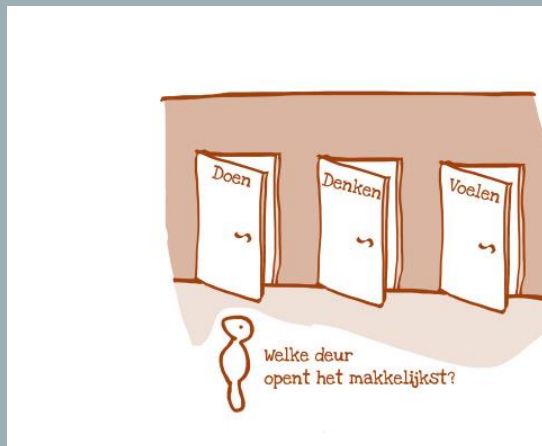
- **NF-specific cognitive and behavioral interventions**

- Reading interventions *Barquero, 2015*
- e-Health interventions *Vranceanu, 2018 and in progress*
- Cognitive training *Yoncheva, 2017*
- Motor training children *Hartman/Oostenbrink, in progress*



DENKEN EN VOELEN

WAT NF-I NOG MEER IS DAN EEN FYSIEK PROBLEEM



Netwerkdag NF-I 21 03 2022

Dr. André Rietman, GZ-psycholoog

Drs. Sandra van Abeelen, GZ-psycholoog in opleiding tot specialist

IMPACT FYSIEKE CONDITIE

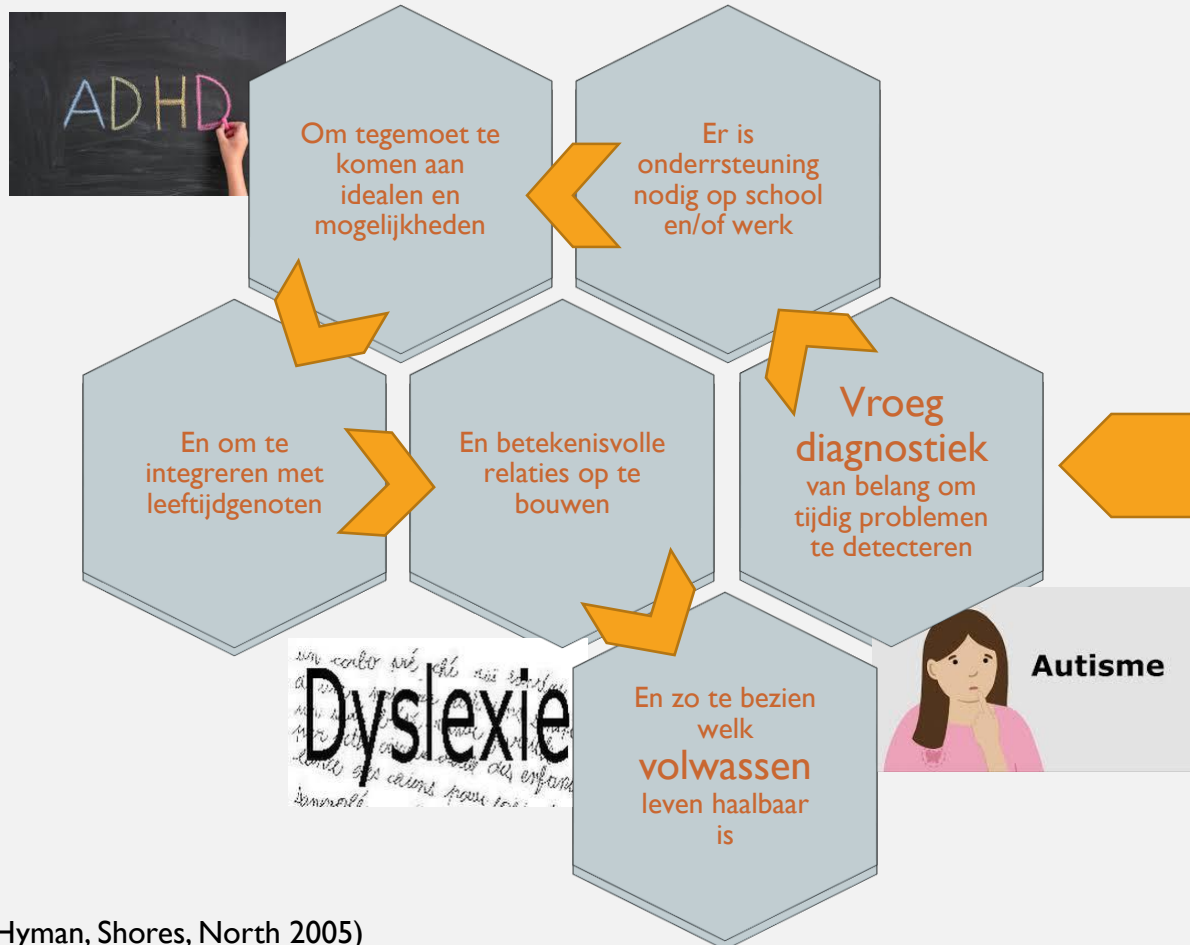
- Chronische pijn
- Vermoeidheid
- Beperkte motorische mobiliteit
- Uiterlijk



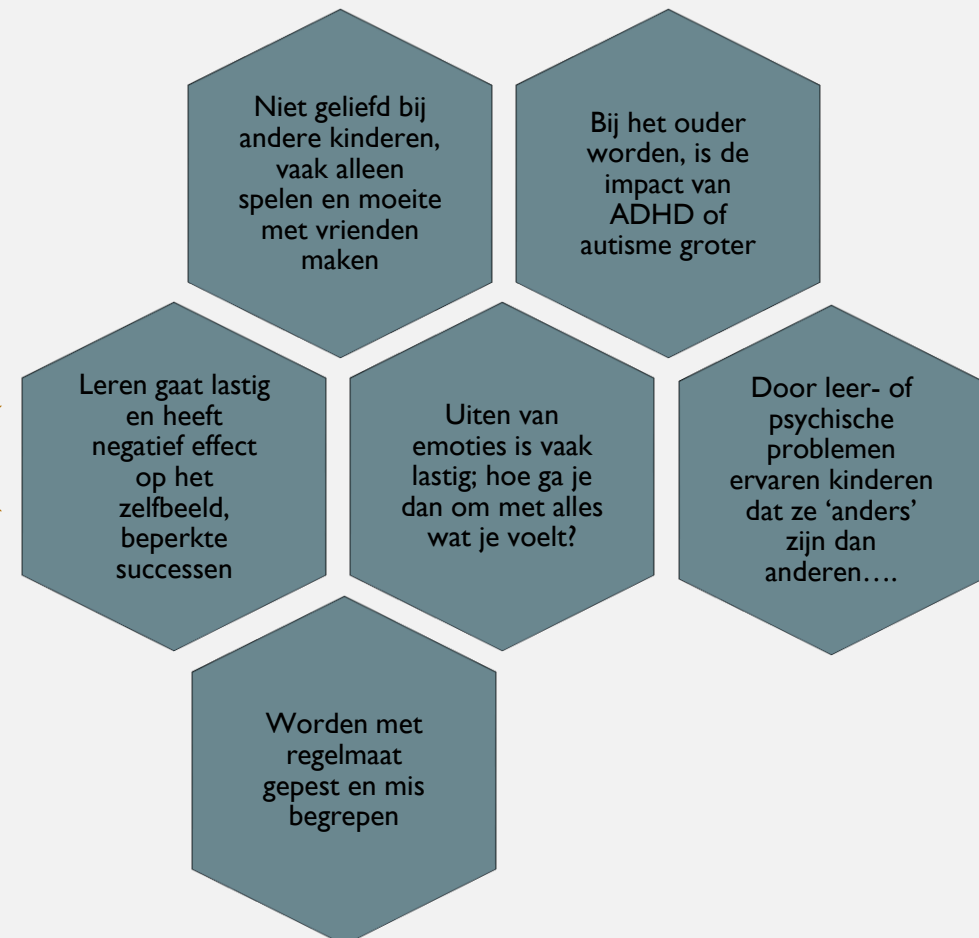
- Pijn kan verminderde zelfeffectiviteit, verlaagde stemming of schaamte tot gevolg hebben
- Wat als je moet afhaken bij het spel op de speelplaats omdat je te vermoeid bent? OF iedereen gaat vanavond naar de film maar jij houdt dit niet vol?
- Wat als je weer niet mee kunt doen met de gymles omdat je niet kunt rennen? Mag je de meester helpen...
- Wat als je bij het zwembad moeite hebt om je om te kleden omwille van je vlekken en neurofibromen?

IMPACT ONTWIKKELINGSPROBLEMEN

COGNITIE EN LEREN



PSYCHO-SOCIAAL FUNCTIONEREN



LEVENSLANG



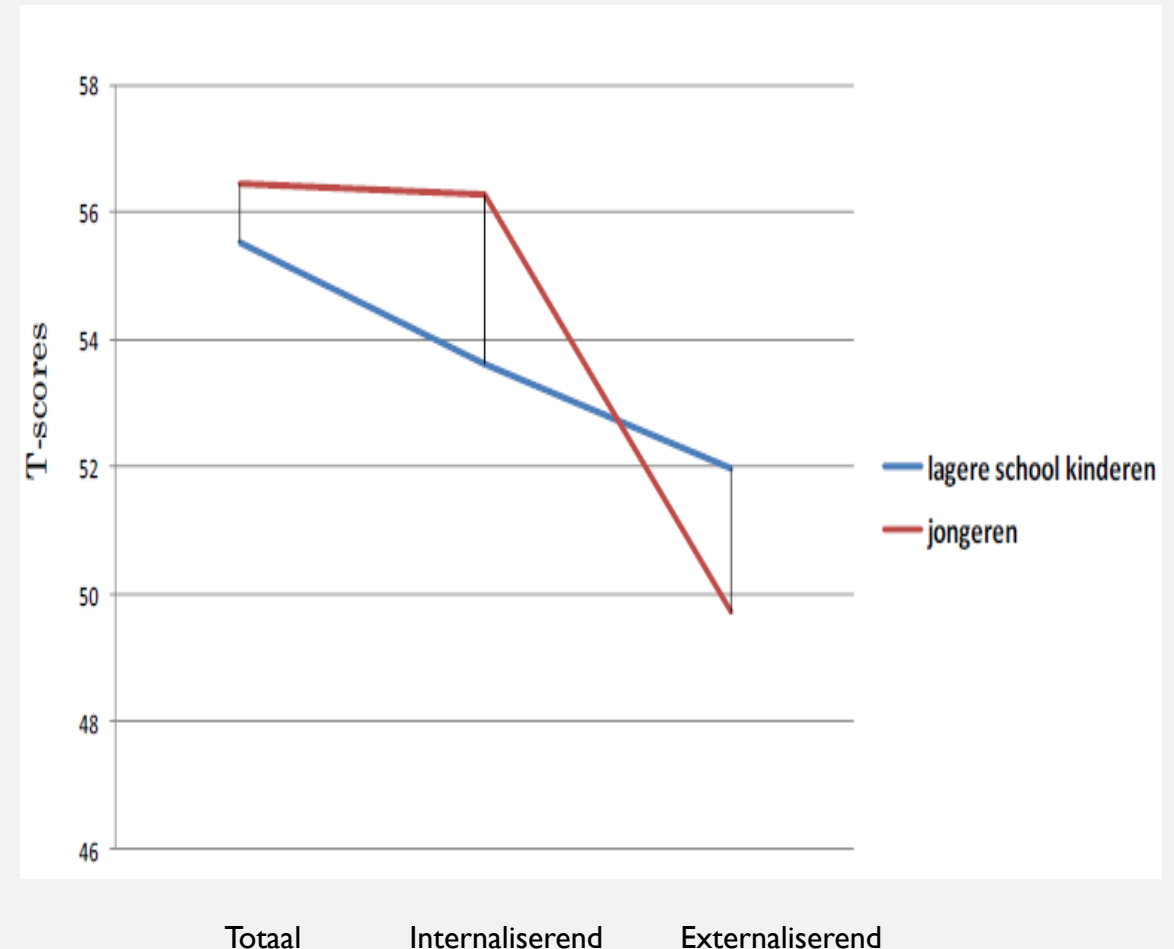
Moment van diagnose	Peuter/kleuter	Basisschoolkind	Puber / jong volwassene	Volwassenheid
Multidisciplinaire aanpak Stabiliseren en ondersteunen gezin vanaf start kennismaking met NF-I om steunsysteem te versterken	Neuropsychologisch onderzoek op de leeftijd van 2;6-4 jaar en 5-7 jaar Ontwikkelingsachterstanden opsporen en evt. interventie inzetten	Neuropsychologisch onderzoek bij stagnatie en iig op de leeftijd van 10-13 jaar Interventies in school om leren te ondersteunen en bevorderen Aandacht voor psycho-sociaal functioneren	Neuropsychologisch onderzoek op leeftijd tussen 14-17 jaar Transitie ondersteunen naar volwassenzorg Impact van NF-I op psycho-sociaal functioneren en relaties monitoren Interventies binnen onderwijssetting of bij voorbereiding op werkend leven	Aandacht en ondersteuning in werk Bevorderen zelfstandigheid en/of onafhankelijkheid Relaties Leren omgaan met een chronische aandoening Bezoek klinisch geneticus met oog op starten eigen gezin Behoud in zorg,: mammografie, monitoren evt. toename van psychische klachten, signaleren 'rode vlaggen'

T I J D

SOCIAAL-EMOTIONEEL FUNCTIONEREN



- 'Substantial emotional and behavioral problems reported by parents, teachers, and to a lesser extent by adolescents with NFI themselves. This might hinder the identification of these problems, especially for caregivers that have a less intimate relationship with the child (Rietman et al., 2018)
- Follow-up studie jongere basisschoolkinderen (gemiddelde leeftijd T1 4.5 en T2 7.11 jaar):
'Parent-rated internalizing behavioral problems significantly increased with age. Baseline internalizing problems predicted later internalizing problems (Rietman et al., 2017)



PARS-III scores

✓ 09-03-2022

	Norm		09-03-2022	
Domein	M	SD	Score	σ
Social support	11.2	2.8	4	-2.57
Afhankelijkheid	11.5	2.8	12	0.18
Vijandigheid	18.6	4	19	0.1
Productiviteit	10.7	3.2	10	-0.22
Angst / depressie	19.1	3.6	12	-1.97
Teruggetrokken	14.4	2.1	10	-2.1
Totaal	85.1	12.1	67	-1.5

VRAGENLIJSTEN

PARS
PEDSQL
SDQ

PedsQL™

SDQ

Lichamelijk

09-03-2022

Het is voor mij moeilijk om meer dan één straat op en neer te lopen	Nooit
Het is voor mij moeilijk om te rennen	Nooit
Het is voor mij moeilijk om te sporten of lichamelijke oefeningen te doen	Nooit
Het is voor mij moeilijk om iets zwaars op te tillen	Nooit
Het is voor mij moeilijk om zelfstandig een bad of douche te nemen	Nooit
Het is voor mij moeilijk om karweitjes in en om het huis te doen	Bijna nooit
Ik heb wondjes of pijn	Soms
Ik heb weinig energie	Soms

Emotioneel

09-03-2022

Klaagt vaak over hoofdpijn, buikpijn, of misselijkheid	Niet waar
Heeft veel zorgen, lijkt vaak over dingen in te zitten	Zeker waar
Vaak ongelukkig, in de put of in tranen	Een beetje waar
Zenuwachtig of zich vastklampend in nieuwe situaties, verliest makkelijk zelfvertrouwen	Zeker waar
Voor heel veel bang, is snel angstig	Zeker waar

TRANSITIE DE GROEIWIJZER



Groeiwijzer actieplan

Kind

09-03-2022

Stap 1: Aan de volgende punten wil ik werken om zelfstandiger te worden:

Ik doe dingen met mijn vrienden in mijn vrije tijd

Ik doe mee aan sociale activiteiten en ontspanning voor jongeren en volwassenen

Ik onderhoud zelf vriendschappen en relaties in direct contact, via telefoon, e-mail

Stap 2: Welke stappen ga ik ondernemen?

ik kan vaker gaan afspreken met vrienden

ik kan gaan deelnemen in sociale activiteiten

ik kan vaker appen en bellen met vrienden

Stap 3: Wanneer ga ik het doen?

zo snel mogelijk

PSYCHOSOCIALE ZORG

VOORWAARDEN



- Psychologische hulp beschikbaar binnen het behandel- of interventiecentrum
- Toegankelijk voor de patiënt en diens systeem
- Vergemakkelijkt communicatie over en begrip van psychosociaal functioneren van patiënten binnen het multidisciplinaire team
- Legt voor het systeem de link tussen mentale en fysieke gezondheid
- Het is belangrijk dat behandelaars naast inzicht in de psyche, ook kennis hebben van NF-I

‘DENKEN EN VOELEN’
STIMULEREN DOOR VERTROUWEN

‘DENKEN EN VOELEN’
STIMULEREN DOOR VERTROUWEN



PSYCHOLOGISCHE INTERVENTIES

LAAGDREMPELIG

- Normaliseer psychisch functioneren, wijs de weg naar hulp en wijs patiënten en diens systeem op het zoeken naar **juiste informatie** (let op met social media, internet)

INFORMATIE

<https://neurofibromatose.nl/ledeninfo/documentatiecentrum/brochures/>

<https://nfl-expertise.net/voor-patienten/zorg-bij-nfl/patienteninformatie-12/>



Niet altijd zichtbaar
Sociaal-emotionele
en leerproblemen bij
kinderen & jongeren
met NF1.



Spotlicht op jongeren
met NF1. Sociaal-
emotionele en
leerproblemen
voor jongeren en
jongvolwassenen.



Daisy

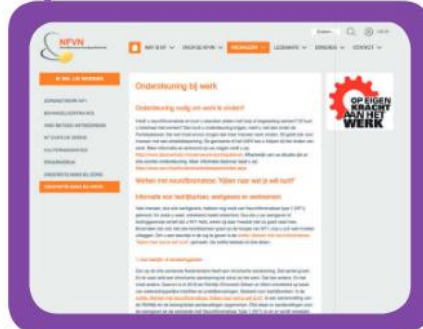
dat is meteen
een heel verhaal

Een boek voor jongeren
en jongvolwassenen met
neurofibromatose type 1



Voor werkgevers

S. heeft NF1 en werkt 40 uur.
Op haar werk weten ze dat ze NF1
heeft, maar ze kunnen zich daar niet
zoveel bij voorstellen, want ze heeft
geen klachten. De ervaring van S. is
dat ze veel en vaak moet uitleggen.
Ze vindt dat belangrijk, want zij
weet niet hoe de NF1 zich gaat
ontwikkelen.
[www.neurofibromatose.nl/
wegwijzer/ondersteuning-bij-werk/](http://www.neurofibromatose.nl/wegwijzer/ondersteuning-bij-werk/)

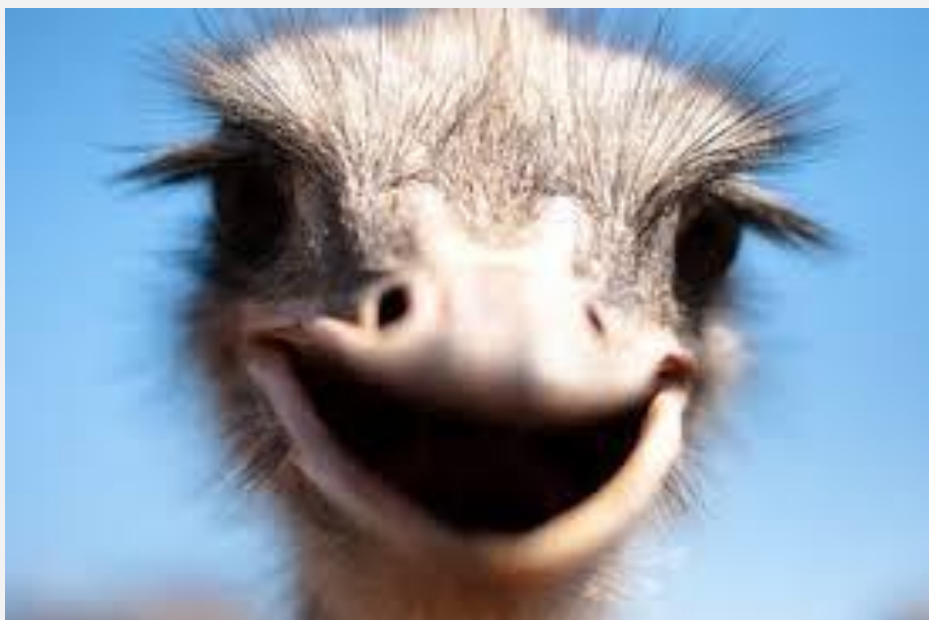


PSYCHOLOGISCHE INTERVENTIES

LAAGDREMPELIG

- Normaliseer psychisch functioneren, wijs de weg naar hulp en wijs patiënten en diens systeem op het zoeken naar **juiste informatie** (let op met social media, internet)
- **Psycho-educatie:**
 - Inzichtgevend voor wat betreft NF-I en relatie met uitkomsten van NPO
 - Kijk waar hiaten zitten en interventie nodig is

PSYCHO-EDUCATIE



JIJ BENT
PRECIES
GOED
zoals je bent

PSYCHOLOGISCHE INTERVENTIES

LAAGDREMPELIG

- Normaliseer psychisch functioneren, wijs de weg naar hulp en wijs patiënten en diens systeem op het zoeken naar **juiste informatie** (let op met social media, internet)
- **Psycho-educatie:**
 - Inzichtgevend voor wat betreft NF-I en relatie met uitkomsten van NPO
 - Kijk waar hiaten zitten en interventie nodig is
- **Transitie**
 - Nadenken over verzelfstandiging
 - Inzet onderwijsdeskundige voor participatie in school/werk, beroepskeuze
 - Inzet MW in kader van WLZ, begeleid wonen, mentorschap e.d.
- **Peer-support**

INTENSIEF

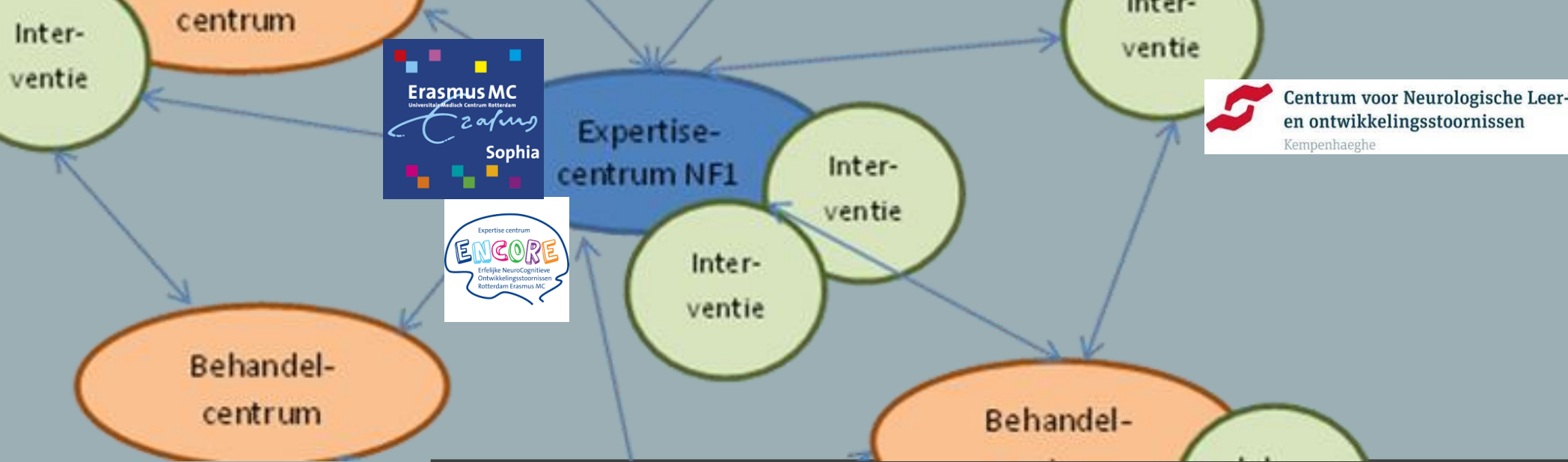
- **Neuropsychologische onderzoeken**
 - Baseline meting van cognitie en psycho-sociaal welzijn
 - Veranderingen in cognitie of psycho-sociaal welzijn over tijd
 - Intervenieren in school/werk
- **Therapie / begeleiding**
 - CGT / ACT, I-op-I: leren omgaan met chronische aandoening/stress/
 - Formuleer problemen, stel doelen waar naar toe gewerkt wordt
 - Aandacht voor een gezonde levensstijl, waaronder slaaphygiëne
- **Verwijzing elders faciliteren**
 - S-GGZ (b.v. bij ontstaan eetstoornis, suïcidale gedachten), POH-GGZ, coach, medisch psycholoog ziekenhuis van herkomst
 - Zorg voor warme overdracht en blijf in contact om te monitoren naar het beloop
 - Informeer de huisarts en verwijzer bij verwijzing voor psycho-sociale hulp



RESUME

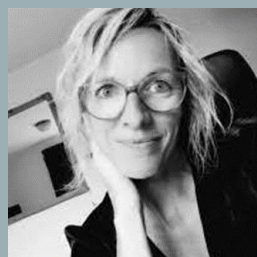


- Mentale en fysieke gezondheid gaan hand in hand
- Veel patiënten met NF-1 hebben psychische hulp nodig ergens in hun levensloopbaan
- Voor het monitoren en opvolgen van psychische gezondheid heeft de patiënt een luisterend oor, een betrokken, begripvol multidisciplinair behandelteam
- Het inbouwen van onderzoek naar psychisch welzijn is belangrijk; benadruk deze importantie en bespreek dit met de patiënt en diens systeem
- Samenwerking is nodig met het systeem, het onderwijs, het netwerk, lokale behandelaars
- **Maak het onzichtbare zichtbaar!**



DANK VOOR JULLIE AANDACHT

VRAGEN?



Dr. André Rietman, GZ-psycholoog

Drs. Sandra van Abeelen, GZ-psycholoog in opleiding tot specialist