

NEVROFIBROMATOSE TYPE 1

5 ÅRS OPPGAVE
EMBETSSTUDIET MEDISIN
VÅREN 2006

INGER A. INGEMANN OG WENCHE KLODIUSSEN
MEDISINSKE FAKULTET
UNIVERSITETET I TROMSØ

VEILEDER: VALERIA MARTON

RESYME

I denne oppgaven ønsker vi å presentere et helhetlig bilde av sykdommen nevrofibromatose type 1. Metoden er todelt; en litteraturstudie del og en klinisk del. I forbindelse med det sistnevnte har vi besøkt Frambu - et senter for sjeldne funksjonshemninger i Oslo. Der deltok vi på et kurs om nevrofibromatose type 1 for pasienter og pårørende. Derfra presenterer vi fire pasienthistorier med ønske om å belyse både det kliniske bildet og livet med nevrofibromatose type 1.

Nevrofibromatose type 1 er en hyppig genetisk sykdom, med dominant arvegang og insidens på 1 pr 2000-4500, med 15 nye tilfeller hvert år. 50 % av tilfellene er nedarvet, mens 50 % er nyoppståtte mutasjoner. Sykdommen affiserer primært nervevev, hud og skjelett, og skyldes mutasjoner i NF1 genet som koder for proteinet nevrofibromin. Normalt virker proteinet hemmende på cellevekst. Mutasjon fører til økt cellevekst og dannelser av nevrofibromer. Andre funksjoner til genet er ikke kartlagt. Penetransen er 100 %, men med stor kliniske variasjon. Diagnosen stilles klinisk ut fra tilstedeværelse av minimum 2 av 7 hovedsymptomer. Det fins ingen kurativ behandling for sykdommen. Kun symptomatisk behandling av den enkeltes plager.

Når vi ser på pasientenes liv med sykdommen kan utfordringene i hverdagen være store. En del har lærevansker, konsentrasjonsproblemer, og ADHD. Dette gjør seg særlig gjeldende i skolealder. Det er vanskelig å se barnas behov for tilrettelegging når de ikke har synlige tegn på sykdom, og mange foreldre strever med dette.

Hovedkonklusjon: Nevrofibromatose type 1 er en sammensatt sykdom med ekstrem stor klinisk variasjon. Selv om det er visse hovedkriterier/symptomer som må oppfylles for å få diagnosen, er spennviddet stort for hvordan sykdommen arter seg hos den enkelte.

Utfordringer med å få et tilpasset individuelt opplegg i skolen kan i mange tilfeller være vanskeligere enn å håndtere de synlige symptomene på sykdommen.

FORORD

Hovedformålet med oppgaven har vært å vise et helhetlig bilde av en arvelig genetisk sykdom, ved å kombinere teori og pasienthistorier.

Pasienthistoriene hadde ikke vært mulig uten reelle pasienter og historier fra virkeligheten. Vi vil takke pasienter med familie for at de berettet om livene sine rundt sykdommen, med stor åpenhet. Vi ønsker likeledes å sende en stor takk til Frambu med personell, som tok godt imot oss, slik at vi ikke bare lærte mye, men også følte oss velkommen der. En annen som fortjener en spesiell stor takk, er vår inspirerende, motiverende og tålmodige veileder, Valeria Marton, overlege ved genetisk avdeling UNN Tromsø. Uten henne hadde nok ikke denne oppgaven sett dagens lys.

INNHALDSFORTEGNELSE

RESYME	2
FORORD	3
INNHALDSFORTEGNELSE	4
KAPITTEL 1: INNLEDNING	5
KAPITTEL 2: METODE	6
2.1 INNLEDNING	6
2.2 PUBLIKASJONSSØK	6
2.3 PASIENT MØTE	6
2.4 OPPSUMMERING AV METODER	7
KAPITTEL 3: NEUROFIBROMATOSE TYPE 1	8
3.1 INNLEDNING	8
3.2 GRUNNLAGET FOR SYKDOMMEN	8
3.2.A MOLEKYLÆRBIOLOGISKE ASPEKTER	8
3.2.B MIGRASJON	9
3.2.C GENOTYPE-FENOTYPEKORRELASJON	11
3.3 SYKDOMSBILDE	12
3.3.A DIAGNOSEN	13
3.3.B TILLEGGSSYMPTOMER	15
3.4 FREMGANGSMÅTE VED DIAGNOSTIKK	17
3.5 BEHANDLING OG OPPFØLGING	18
3.5 OPPSUMMERING	20
KAPITTEL 4: HVORDAN LEVE MED NF-1.	21
4.1 INNLEDNING	21
4.2 PASIENTHISTORIER	21
4.2.A JENS 10 ÅR	21
4.2.B ANDERS 13 ÅR	23
4.2.C JOAKIM 13 ÅR	24
4.2.D MARI, UNG VOKSEN	26
4.3 LÆREVANSKER	28
4.3.A NEDSATTE KOGNITIVE EVNER	28
4.3.B LÆREVANSKER	28
4.4 OPPSUMMERING	31
KAPITTEL 5: OPPSUMMERENDE BETRAKTNINGER	32
FIGURER	34
ILLUSTRASJONER	35
LITTERATUR:	38

KAPITTEL 1: INNLEDNING

Ideen bak oppgaven er å belyse flest mulig aspekter ved Nevrofibromatose type 1 (NF-1), som er en av de vanligste arvelige sykdommene i Norge. Med dette ønsket vi å få et innblikk ikke bare i hvordan sykdommen Nevrofibromatose type 1 arter seg, men også å lære om hvordan en som medisiner håndterer arvelige sykdommer.

Arbeidet med oppgaven har strukket seg over flere måneder. Først tilegnet vi oss mest mulig kunnskaper om sykdommen gjennom litteraturen. Deretter har vi organisert reisen og oppholdet ved Frambu et senter for sjeldne funksjonshemninger i Oslo. Etter Frambuoppholdet har vi brukt tid til å bearbeide både våre nyervervede kliniske kunnskaper og vårt kvalitative materiale i form av pasient- og pårørende intervjuer.

NF-1 synes vi er et bra valg da det illustrerer mange aspekter rundt genetikk, med stor spennvidde i genotype – fenotype relasjonen, samt de utfordringene i hverdagen mange av disse pasienter møter. Oppgaven er delt i to deler. I første del belyser vi hva som skjer på gen nivå, cellenivå, symptomer, diagnostikk og behandling. I den andre delen presenteres 4 pasient historier, samt teori rundt atferdsvansker. Vi valgte å presentere pasient historier for å kunne gi et mer detaljert bilde av sykdommen og hvordan det er å leve med det, som vi mener ville ikke kommet helt frem ved en generell presentasjon av sykdommen. Vi ønsket å forstå det komplekse bildet rundt en arvelig genetisk sykdom. De utvalgte delene, som patogenese og klinikk, representerer det som vi anser som sentralt for sykdommen og som er nødvendig for å gi et helhetlig bilde av sykdommen..

KAPITTEL 2: METODE

2.1 INNLEDNING

Første del av oppgaven som beskriver sykdommen NF-1 er basert på litteratur studie, mens andre deler er basert på aktiv deltakelse i kurs og pasient møter. Metoden for oppgaven går ut på å kombinere teori med klinikk, slik at NF-1 blir kartlagt på en helhetlig måte. Og med kunnskapene i bunn vil man bedre forstå hva denne pasientgruppen møter av utfordringer og eventuelle vansker i hverdagen. For å få en bedre forståelse valgte vi å delta på kurs sammen med mange familier med sykdommen. Dermed fikk vi et bredere grunnlag på klinikken angående sykdommen. Vi fikk sett mange pasienter, som i varierende grad hadde synlige tegn på sykdommen. Det må nevnes at de erfaringene som ble gjort på bakgrunn av pasientmøter, på ingen måte er fullt konklusive, da pasient dataene er altfor få. Disse erfaringene er mer for å gi en ide om hva pasienter sliter med, hvor det kan tenkes at flere har det slikt

2.2 PUBLIKASJONSSØK

Første del av oppgaven er en litteratur studie. Vi har brukt internett som oppslagsverk for medisinske publikasjoner. Det finnes flere relevante databaser som Gene Reviews, Omim, Pubmed, Up to Date for å nevne noe som er viktige ved søk for medisinsk info om arvelige sykdommer. Denne delen innbefatter to læringsprosesser. En i å lære om sykdommen, samt det å finne og gjøre søk i relevante databaser.

2.3 PASIENT MØTE

Andre del av oppgaven er basert av et besøk på Frambu, et senter for sjeldne genetiske sykdommer. I juni 2005 deltok vi på et kurs for pasienter med familie. Etter veileders forespørsel, har vi på egen hånd organisert kontakt og opphold på Frambu. Her fikk vi møte leger, som besitter den fremste ekspertise i Norge, rundt nevrofibromatose type 1. Vi var med på ulike forelesninger om NF-1 holdt av leger, genetikere, sosionomer, og sykepleiere. Disse belyste ulike aspekter rundt sykdommen. Som planlagt fikk vi kontakt med pasienter som stilte opp til intervju. Noen spurte om de fikk være med, mens andre fikk forespørsel av oss. Disse intervjuene hadde en semistruktuert oppbygning, det vil si at vi hadde klare emner og forestilninger som fungerte som en veiledning for oss under intervjuene. Imidlertid ble det gitt stort spillerom for pasientene, sli at de aktuelle emnene ble belyst på deres egen måte. Denne delen av oppgaven har således en kvalitativ forskningsaspekt.

2.4 OPPSUMMERING AV METODER

Proessen med å forfatte en slik oppgave er tidkrevende. Vi har supplert de kjente somatiske symptomene med de utfordringene i hverdagen mange pasienter strever med. Under vårt opphold på Frambu fikk vi delta på møter og intervjuer hvor familiene la fram sine egne bekymringer fra hverdagslivet. Dette ble verdifull informasjon for oss. Det helhetlige bilde av denne sykdommen, supplert med pasienthistoriene kan neppe tildeles gjennom artikler

Denne oppgaven har lært oss hvordan vi går frem for å søke etter sjeldne sykdommer på nevnte databaser. Samtidig har vi fått innblikk i en type kvalitativ metode, ved hjelp av intervju og tilnærming av intervjuobjekter.

Utfordringene med denne metoden har vært vår uerfarenhet ved søk etter dokumentasjon. Internett er en enorm data base, hvor hvert enkelt søkeord, kan gi flere tusen svar. Svakheten med litteratursøk har vært våre kunnskaper fra starten av, det kan da tenkes at vi ikke har vært tilstrekkelig kritisk til den informasjonen internett gir. Dette kan ha farget oppgaven. Vi har imidlertid lært underveis mye om hvordan en bør snevre inn søket og hvordan en kan finne frem til, og velge de mer anvendbare databaser.

Det er viktig å minne på at vår belysning på adferdsvansker hos NF-1 pasienter, kun baserer seg på få observasjoner, og ikke store studier.

KAPITTEL 3: NEVROFIBROMATOSE TYPE 1

3.1 INNLEDNING

I kapittel 3 presenterer vi det vi anser som viktig om sykdommen nevrofibromatose type 1, ut fra det som pr i dag er beskrevet i litteraturen.

Kapitlet er bygd opp slik at sykdommen først belyses via molekylærbiologiske aspekter, og migrasjon under fosterutvikling. Patologi i disse nivåene legger grunnlag for sykdommen NF1 og for variasjonen i genotypefenotyperelasjonen. Videre ser vi på det kliniske sykdomsbilde. Til slutt ser vi på fremgangsmåte ved diagnostikk, behandling, og oppfølging.

3.2 GRUNNLAGET FOR SYKDOMMEN

Sykdommen Nevrofibromatose type 1 er meget sammensatt. Mekanismene på basalnivå henger nøye sammen med det kliniske bildet sykdommen presenterer seg ved. Derfor må vi gå inn i de grunnleggende mekanismer (gen-protein, cellemigrasjon, geno-fenotype) for å kunne forklare hvorfor den kliniske variasjonen blir så stor.

3.2.a Molekylærbiologiske aspekter

Nevrofibromatose skyldes mutasjon i NF1-genet, et gen lokalisert til den lange armen på kromosom 17 (17q11.2). (Se figur 1, side 36). Mutasjonsraten for NF1-genet er $\sim 1/10000$. NF-1 genot er stort gen med over 350kb DNA. Det koder for proteinet Nevrofibromin som består av 2818 aminosyrer og med en molekylærmasse på 327 kDa.

Nevrofibromin dannes i nerver og spesialiserte støtteceller rundt nerven (oligodendritter og Schwannske celler). Den normale funksjonen til dette proteinet er å virke hemmende på cellulær vekst og celledeling, dvs det har en type tumor suppressor aktivitet. Dette skyldes at nevrofibromin er en type GTPase aktiverende protein som virker hemmende på protoonkogenet p 21-ras. Mutasjoner i NF1-genet gir som regel forkortet nevrofibromin med tap av funksjon (1, 14), som igjen danner grunnlag for økt cellevekst med dannelse av nevrofibromer.

Flere hundre ulike typer mutasjoner i NF1 genot er beskrevet og katalogisert i International NF1 Genetic Analysis Consortium (17). Det er translokasjoner, delesjoner, duplikasjoner, insersjoner og ulike typer punktmutasjoner og substitusjoner. 82 % er enten nonsense mutasjoner (premature stopp-kodon) eller frameshift mutasjoner (forskyvelse av ramme for avlesning) (1). Germinal mosaikk er sjeldent (15).

3.2.b Migrasjon

Nevrofibromatose type1 involverer defekt i neurallistcellemigrasjon tidlig i fosterstadiet, og kan derfor affisere mange organer (2). Neurallistcellene er viktige for dannelse av neuralrøret, - som gir opphav til CNS. Når neuralrøret er lukket migrerer neurallistcellene av ektodermalt opphav ned i mesoderm, hvor de transformeres til mesodermale celler. Neurallistcellene gir her opphav til ulike vev med stor heterogenitet (16). Dette forklarer hvorfor pasienter med NF1 kan få symptomer fra ulike organer (2). Se tabell1 neste side.

Som tidligere nevnt er funksjonen til proteinet nevrofibromin i nerver og dets støtteceller kjent, og mutasjon i NF1-genet fører til dannelse av nevrofibromer. Andre funksjoner til NF1 genet er derimot ikke kjent, slik at patogenesen bak NF1's influens på de andre organene ennå ikke er kartlagt (14). Symptomene fra disse andre organene utdypes mer i kapittel 3.3.b om tilleggsymptomer.

Tabell 1

Vev utgått fra neurallistceller:	Symptomer fra disse organene
Bindevev og bein i ansikt og kraniet	Defekt kilebein i kraniet
Hjernenervegangler	Opticusgliom, akusticusnevrinom
C-celler i thyroidea	
Septum i hjertet	Atrie- og septumdefekter i hjertet
Odontoblaster	Komplikasjoner i tenner og/eller munnhule
Dermis i ansikt og hals	Urticaria pigmentosa (økt mastcelleopphopning i dermis)
Spinale (bakhorns) ganglier	Nevrofibromer i ryggmarg
Sympatisk nervekjede og preaortiske ganglier	
Parasympatiske ganglier i GI-traktus	Obstipasjon (nedsatt peristaltikk)
Binyremarg	Feokromocytom
Schwannske celler	Nevrofibromer (schwannomer)
Gliaceller	Nevrofibromer (gliomer)
Arachnoidea & Pia mater (leptomeninger)	Meningiomer (NF-2)
Melanocyttter	Cafe-au-lait flekker

3.2.c Gentotype-Fenotypekorrelasjon

NF1 er karakterisert av ekstrem klinisk variasjon. Sykdomsbildet varierer ikke bare mellom pasienter fra ulike slekter, men også innad i samme familie, og sågar hos det enkelte individ ved ulike stadier i livet (13).

Som vi har sett kan pasientene få symptomer fra en rekke ulike organer, uten at patogenesen bak det er kartlagt. Dermed er ikke forskningen entydig på området om geno-fenotype korrelasjon. Hovedtrekkene går ut på at heterogeniteten i mutasjoner og lokalisasjoner i genet sannsynligvis gir ulike former for funksjonstap av nevrofibromet og dermed ulike uttrykksformer av sykdommen (1).

Den ekstreme individuelle variasjonen ved NF1 kan også tolkes som bevis for at de fleste komplikasjoner ved sykdommen er resultat av tilfeldige tilleggshendelser hos individet (13). Dette støttes av funn av "second-hit" mutasjoner og tap av heterozygositet i NF1 lokus, sett hos NF-1 pasienter med maligne perifere nerveskjedetumorer, feokromocytomer, astrocytomer, og juvenil kronisk myelogen leukemi.

På den andre siden ser det ut som om allelisk heterogenitet også spiller en rolle i den kliniske variasjonen. Det sees blant annet ved familiære tilstander som Watson syndrom (multiple cafe-au-lait flekker, pulmonal stenose og nedsatt intelligens) og familiær spinal neurofibromatose. I tillegg har noen statistiske analyser av familier med NF1 vist at modifiserte gener i andre logi også influerer ved noen aspekter av NF1 fenotyper. Dermed er det sannsynlig at den kliniske variasjonen i NF1 er et resultat av kombinasjoner av genetiske, ikke-genetiske og tilfeldig varierende faktorer. Denne kompleksiteten gjør geno-fenotype korrelasjoner svært vanskelig.

Malignitets utvikling hos personer med NF1 kan forklares ut fra 2-hit-hypotesen hvor et allel er medfødt inaktivt, mens det andre blir somatisk inaktivert (2.hit) som fører til cellededformasjoner.

3.3 SYKDOMSBILDE

Nevrofibromatose er en arvelig multi organsykdom, som hovedsakelig affiserer hud, nervesystem og skjelett. Den inndeles i to hovedgrupper: Nevrofibromatose type 1 og type 2. Nevrofibromatose type 1 (også kalt von Recklinghausens sykdom eller NF-1) er den vanligste formen, og affiserer >85 % av pasientene (1).

Insidensen for NF1 er ca 1 pr 2000-4500 innbygger. Hvert år fødes ca 15 barn med sykdommen i Norge. Det er lik hyppighet hos kvinner og menn (2).

Nevrofibromatose type 1 er en autosomal dominant sykdom. (Det vil si at hvis en av foreldrene har sykdommen er det 50 % sjanse for at den arves ved hvert svangerskap.) Halvparten av personer med NF1 har arvet den fra en av sine foreldre, mens de resterende 50 % har nyoppståtte mutasjoner, primært oppstått i paternelt arvestoff (sædcellen) (4).

Pennetransen er tilnærmet lik 100 %, men med stor individuell variasjon av klinisk manifestasjon, også innad i samme familie (13).

Barn med den arvelige formen av NF1 kan vanligvis få stilt diagnosen innen første leveår, da de kun trenger et symptom i tillegg til arvelighet fra foreldre (13).

Generelt kan diagnosen som regel stilles når barnet er blitt 4 år (1, 13), men blir vanligvis ikke stilt før i 20-årsalderen da de fleste symptomer er til stede (2).

Forventet levealder hos pasienter med NF1 er redusert med 15 år i forhold til normalbefolkningen. Maligne neoplasmer (spesielt maligne perifere nervevevs-tumorer) og vaskulær sykdom er hyppigst årsak til død hos unge personer (4, 13).

Som vi skal komme tilbake til er det flere kliniske manifestasjoner som er typiske for sykdommen. Mest iøynefallende er de brune cafe-au-lait flekkene og nevrofibromene. Hvis man møter pasienter med disse symptomene bør man tenke på nevrofibromatose. Det er også en rekke andre trekk man kan være observant på. Eksempelvis kortvoksthet, bendeformiteter, makrocefali, iris-knuter og fregner i lyske eller aksille. Vi skal nå gå nærmere inn på symptomene ved Nevrofibromatose type 1.

3.3.a Diagnosen

Nevrofibromatose type 1 stilles klinisk ut fra tilstedeværelse av noen hovedsymptomer som finnes hos de fleste med NF-1. Disse diagnostiske kriteriene ble satt av National Institute of health på en konsensuskonferanse i 1987 (oppdatert i 1997) (3):

2 av 7 hovedkriterier må være til stede hos pasienten for å få diagnosen NF 1:

- **Café-au-lait flekker (CAL):** 6 eller flere >5mm hos barn og >15 mm hos voksne.
- **Nevrofibromer:** 2 eller flere nevrofibromer eller 1 plexiform nevrofibrom.
- **Fregner i lyske eller aksille**
- **Lisch-knuter:** 2 eller flere
- **Optikusgliom**
- **Karakteristiske beinaffeksjoner**
- **Førstegenerasjons slektning** med NF1 (Foreldre, søsken eller barn med diagnosen.)

Café-au-lait flekker (CAL):

CAL-flekker er brune, hyperpigmenterte makler i huden. De kommer som regel i første leveår og øker i antall utover barndommen. Veksten stopper i puberteten, og flekkene kan blekne i voksen alder. 95 % av alle voksne med NF1 har café-au-lait flekker (1).

(Se illustrasjon 1, side 35)

Nevrofibromer:

Det finnes 3 ulike former nevrofibromer (4,5):

1. Dermale nevrofibromer: (kutane og subkutane). Kutane fibromer er mest vanlig. De er bløte, geleaktige utposninger i huden. Varierende i antall fra noen få til flere tusen. De fleste oppstår på truncus. Nevrofibromene kommer som regel i puberteten/tidlig voksen alder og kan øke under graviditet (reseptorpositive). De er ikke maligne i seg selv, men er ofte et kosmetisk problem. >95 % av alle voksne med NF1 har slike fibromer (4)
2. Nodulære nevrofibromer sitter dypere, langs perifere nerver. (Tumorene utgår av bindevev rundt nerver). De er ikke infiltrerende, men kan bli svært store, og er fastere i konsistens. Hvis de trykker på nerver kan det gi smerter, prikking, og svakhet tilsvarende

nervens innervasjonsområde. Ca 5 % av personer med NF1 har nodulære neurofibromer.

(5)

3. Plexiforme neurofibromer er komplekse samlinger langs proksimale nerverøtter og hovednerver. De fremstår som store, myke hevelser i hud uten tydelig avgrensning til omkringliggende vev. Som regel er de medfødt, og er ofte behåret og hyperpigmenterte. Forekommer hos ca 30 % av alle med NF1. Plexiforme neurofibromer kan vokse infiltrerende og er hovedårsak til morbiditet og mortalitet ved NF1. Maligne Schwannomer utgår fra plexiforme neurofibromer. Smerter og hyppig vekst av disse fibromene kan være tegn på malignitet (11).

(Se illustrasjon 2 og 3, side 35 og 36)

Fregner i lyske eller aksille

Er som regel ikke til stede ved fødsel. De kommer etter CAL-flekkene, og er til stede ved skolestart. 90 % av alle med NF1 får fregner på slike ikke lysutsatte områder (5).

(Se illustrasjon 4, side 36)

Lisch-knuter:

Lisch-knuter er melanocytiske hamartomer, prominente på iris. De er spesifikke for NF1: 90-100% av voksne (>20år) med NF1 har Lisch knuter (5,6). Knutene er som regel tilstede før neurofibromene kommer, og er dermed diagnostisk viktige (11). Store knuter kan være synlig med det blotte øye, men bekreftes med spaltelampe hos øyelege (skiller Lisch-knutene fra naevi). Synet påvirkes ikke av Lisch-knutene.

(Se illustrasjon 5, side 36)

Optikusgliom:

En benign tumor langs N.Opticus eller chiasma. Trykk på synsnerve kan gi symptomer som redusert syn eller synsfeltsutfall. Påvirkning av hypothalamus kan gi prematur eller forsinket pubertet.

Tumoren slutter som regel å vokse etter puberteten, så eventuelt symptomer oppstår i barnealder, som regel før 6-årsalder. 15 % av barn med NF-1 under 6 år har optikusgliom (1).

(Se illustrasjon 6, side 37)

Karakteristiske beinaffeksjoner:

Vanligvis Sphenoid dysplasi (manglende kilebensvinge) eller fortykning av cortex i lange rørknokler med eller uten pseudoartrose. 5 % av personer med NF1 har falske ledd, som regel distalt på tibia (1).

(Se illustrasjon 7, side 37)

3.3.b Tilleggssymptomer

I tillegg til hovedsymptomer nevnt ovenfor kan personer med NF-1 ha symptomer fra andre organer (jamfør migrasjon kapittel 3.2b). Siden tilleggssymptomene ikke er så godt kjent vier vi en del plass til disse her:

Hud

50 % har bare symptomer fra huden(13).

- Cafe-au-lait flekker
- Nevrofibromer
- Fregner i lyske og aksille.

Nervesystemet:

- Makrocefali: 25-50% av barn med NF1 har makrocefali, en medfødt abnormalitet, grunnet økt volum i hjernen. Den relative størrelse av hjernestrukturer er usikker, men macrocefali er assosiert med forstørrelse av multiple hjernestrukturer (1.)
- Kognitiv deficit og lærevansker: De fleste med NF1 har normal intelligens. 4-8 % har redusert mental funksjon, litt høyere enn hos normalbefolkningens 2-3 % (1,9). 50 % av barn med NF1 har generelle lærevansker, hvorav en del har problemer med språk og/eller matematikk (5, 7, 13). De fleste har nedsatt konsentrasjonsevne, og 38-39% av barna har ADHD (attention deficit/ hyperactivity disorder) (1,5, 9). I tillegg er de ofte umoden for alderen, slik at mange barn med NF1 har behov for ekstra tilrettelegging i barnehage og skole (5). (Utdypes mer i kapittel 4).
- Motorikk: Lettgradige motoriske problemer, muskulær hypotoni (2) og forsinket psykomotorisk utvikling gjør at de er seinere ute med å mestre grov- og finmotoriske oppgaver som krever koordinering (eks løping, sykling, klipping, liming, osv.) (7, 10).
- Økt tretthet og nedsatt utholdenhet: Det er karakteristisk for personer med NF1 at de trettes fort av både fysiske og psykiske anstrengelser (5, 8). Dette mistolkes ofte som

latskap og dårlig samarbeidsevne. Mange sliter derfor i skolen, og kan fortere bli utbrent i jobben.

- UBO (Unidentified Bright Objects). Ved MR undersøkelse av personer med NF1 har 30-60 % slike lyse områder i hjernen som så langt ikke har noen kjent effekt på kognitiv funksjon. Etiologi er ukjent (5, 13)
- Epilepsi. 5 % har epilepsi, litt flere enn i gjennomsnittsbefolkningen (5).
- Hodepine

Muskler og skjelett

- Scoliose. 10-25 % har scoliose. Thorakal scoliose er vanligst (1). En hurtig progredierende form for scoliose skjer i alderen 6 til 10 år, mens en mildere form utvikles i voksen alder (13).
- Lav kroppshøyde. Ca 10 % med NF1 har lav kroppshøyde i forhold til forventet (1). Årsak er som regel ukjent. Hos noen skyldes det påvirkning av hypothalamus (tidlig pubertet gir kortere lengdevekst) (5, 13).
- Muskel- og leddsmerter

Det vaskulære systemet

- Hypertensjon. 10 % har for høyt blodtrykk. Som regel er dette essensiell hypertensjon. Noen har vasculopati med stenose i nyrearterier som årsak til hypertensjonen, og andre har arteriestenose og aorta coarctation assosiert med hypertensjonen (4, 13). Hos ca 1 % skyldes det høye blodtrykket et feokromocytom (økt adrenalinutslipp fra binyremargen)(5).
- Medfødt hjertefeil som atrie- og septumdefekt finnes 10 ganger hyppigere hos NF1 pasienter enn i resten av normalbefolkningen (5).

Tumores:

- Det er økt risiko for opticusgliomer og andre typer intrakranielle tumores hos barn (astrocytomer og gliomer (utgår fra gliaceller) i hjernestamme og cerebellum) (1, 11).
- Ekstrakranielt er maligne scwannomer og juvenil leukemi hyppigst. Det er 2-10 % totalt økt risiko for malignitet hos personer med NF1 i forhold til normalbefolkningen (1).
- Insidens av juvenil kronisk myeloid leukemi, rhabdomyosarcom, og Wilms'tumor hos barn med NF1 er økt i forhold til normalbefolkningen (9, 11, 12).

- Intestinale tumorer forekommer hos en del NF1 pasienter og gir symptomer som obstipasjon, magesmerter, hematemese og melena (4).

Det endokrine systemet

- Det sees en økt hyppighet av blant annet hyperparathyroidisme, feokromocytom, duodenale karsinoider, multippel endokrin neoplasi type 2B og hyperprolaktinemi (5)

3.4 FREMGANGSMÅTE VED DIAGNOSTIKK

1.linjetjeneste ved mistanke om NF1:

- Grundig legeundersøkelse med blodtrykk, auskultasjon av cor, hudinspeksjon, visus og synsfelt. Mål hodeomkrets på barn. Se etter beindeforviteter og scoliose. Finnes nevrologiske utfall? Tegn til tidlig pubertet? Vurder motorisk utvikling. Spør etter lærevansker og trivsel i skole/barnehage/arbeid/fritid.
- Henvis videre for diagnostikk og veiledning: barn til barneavdeling og voksne til medisinsk genetisk avdeling.

2.linjetjeneste:

- Hvis det er nødvendig ut fra sykehistorie og klinikk foretas det billedundersøkelser (røntgen, CT, MR), PET og EEG i tillegg til klinisk undersøkelse (1). Øyelege vil kunne verifisere eventuelle lisch-knuter.
- For å få besvart spørsmål om sykdommen, arvelighet, prognose, familieplanlegging osv, henvises voksne pasienter til genetisk veiledning hos medisinsk genetisk avdeling.

Genetisk testing

Prenatal diagnostikk er tilgjengelig, men har begrenset prognostisk verdi. Grunnen er at 50 % av personer med NF1 har nyoppståtte mutasjoner og dermed ingen familiær linking til sykdommen. I tillegg er variasjonene i den kliniske manifestasjonen stor og kan ikke forutsis for den enkelte med fosterdiagnostikk (11).

3.5 BEHANDLING OG OPPFØLGING

Foreløpig finnes ingen kurativ behandling for NF1 (18). Forandringen (mutasjonen) på gennivå foreligger hos de fleste i alle kroppens celler. Dette er hovedårsaken til at en kurativ behandling er per i dag ikke mulig. Behandling er symptomatisk av den enkeltes plager. Siden symptomene kan være så forskjellige, vil også behandlingsbehovet variere fra pasient til pasient. Dermed må fastlegen være oppmerksom på hver enkelt pasient og hvilke problemer den har. Spesielt viktig blir det å få behandlet blodtrykk, smerter generert av nevrofibromer og påvirkning av sentralnervesystemet (f.eks epileptiske anfall).

Eksempel på symptomatisk behandling

- Kirurgi: nevrofibromer som trykker på vitale organer, gir smerter eller andre symptomer fjernes (eks spinalkanal- eller hjernetumorer). Nevrofibromer fjernes også av kosmetiske grunner. Nyrearteriestenose behandles.
- Ortopedi: behandling/hindre utvikling av scoliose, pseudoartrose, beindefekter.
- Øye: synskontroll (visus og synsfelt). Symptomatiske opticusgliomer behandles.
- Indremedisin/primærlege: hypertensjonsbehandling.
- Pediatri: barn med lærevansker, dårlig språkutvikling, hypotoni.
- Onkologi: kreftbehandling
- Hudlege: cutane lesjoner

Studier av medikamenter har vært gjort, med håp om å kunne senke eller stoppe vekst av nevrofibromer. Hittil har ingen studiene vist signifikant effekt av medikamentene. Forsøk med kjemoterapi (carboplatin) har vist effekt i kontroll av vekst av opticusgliom (18).

Oppfølging av personer med NF1

Det er ikke nødvendig med rutinemessige tester hos personer med NF1. Men, nevrofibromer kan dukke opp når som helst og hvor som helst. Det gjør at man må følge disse pasientene, og være spesielt oppmerksom på typiske komplikasjoner til NF1. Barn bør gå årlig til legeundersøkelse. Se tabell 2 neste side.

Tabell 2

Type undersøkelse	Hva undersøkes spesielt hos barn (årlig)	Hva undersøkes spesielt hos voksne (hvert annet år)
Vanlig legeundersøkelse	Testing av reflekser og blodtrykksmåling. Høyde og hodeomkrets. Hundinspeksjon; nye fibromer, progresjon av allerede eksisterende lesjoner.	Nevrologisk undersøkelse, være observant på nye, raskt voksende eller smertefulle nevrofibromer. Blodtrykk måles ved alle konsultasjoner.
Syn (gjerne øyelege)	Skjeling, synsstyrke og synsfelt	
Rygg	Krumning eller asymmetri	Krumning eller asymmetri
Føtter	Feilstillinger og deformiteter	
Psykomotorisk utvikling, psykososialt	Milepæler innen fin- og grovmotorisk utvikling og trivsel i barnehage/skole, eventuelle lærevansker	Tilpasning i skole, arbeidsliv og fritid
Behov for fysioterapi	Vil barnet kunne ha nytte av fysioterapi?	Vil personen ha nytte av fysioterapi?
Røntgenundersøkelse	Kan bli aktuelt ved enkelte problemstillinger	Kan bli aktuelt ved enkelte problemstillinger
Genetisk veiledning		Informasjon før/under/etter svangerskap

Legers fallgruver:

- Ikke identifisere opticusgliom før synstapet blir permanent (18).
- Ikke oppdage scoliose så tidlig at ikke-kirurgiske tiltak kan iverksettes.
- Ikke avklare og behandle årsaker til sekundær hypertensjon.
- Ikke henvise pasienter til genetisk veiledning ved medisinsk genetisk avdeling.

Samarbeidsinstanser:

Frambu- senter for sjeldne funksjonshemninger i Oslo, er et kompetansesenter hvor de har stor kompetanse på blant annet sykdommen Nevrofibromatose type 1. Årlig tilbyr de kurs for familier med NF-1. Det kan være til stor nytte å delta på slike kurs, hvor det i tillegg til det medisinske også settes fokus på de sosiale aspekter som følger med når noen i familien har NF-1. For leger er det nyttig å vite om disse tilbudene.

Pasientforeningen for sykdommen heter Norsk forening for Nevrofibromatose.

3.5 OPPSUMMERING

Dette kapitlet viser at Nevrofibromatose type 1 er en sammensatt sykdom.

Nevrofibromatose type 1 er en genetisk arvelig sykdom, med autosomal dominant arvegang. I tillegg er halvparten nyoppståtte mutasjoner i NF-1 genet. Funksjonen til proteinet Nevrofibromin som NF genet koder for virker normalt ved å hemme cellevekst. Ved NF-1 er proteinet forkortet og dysfunksjonelt, med påfølgende økt cellevekst og dannelse av nevrofibromer i nervevev. Funksjonen til Nevrofibromin i andre organer er ikke kjent.

Symptomer av sykdommen kan komme fra mange organer, men diagnosen stilles klinisk ut fra tilstedeværelse av noen karakteristiske symptomer. 2 av 7 hovedkriterier må være tilstede: café-au-leit flekker, nevrofibromer, fregner i lyske/aksille, lisch-knuter, karakteristiske bendeformasjoner, opticusgliom eller førstegenerasjons-slektning med sykdommen. Utenom disse hovedkriterier er det en rekke tilleggssymptomer som pasienter kan ha fra ulike organer. Det er ekstrem stor klinisk variasjon i symptombildet ved NF-1, slik at man ikke kan forutsi hvordan sykdommen vil slå ut hos den enkelte. Ved mistanke om sykdommen henvises barn til barneavdeling og voksne til medisinsk genetisk avdeling.

Det fins ingen kurativ behandling. Det gis kun symptomatisk behandling av den enkeltes symptomer. Man bør følge pasientene med tanke på vanlige komplikasjoner til NF1 (hypertensjon, symptomgivende nevrofibromer, opticusgliomer, scoliose osv). Barn av NF-1 bør undersøkes årlig.

KAPITTEL 4: HVORDAN LEVE MED NF-1.

4.1 INNLEDNING

Ut i fra kapittel 3, forstår man at nevrofibromatose type 1 er en sammensatt sykdom. Symptomer kan opptre mange steder og man forventer at det kliniske bildet varierer. Med dette utgangspunktet ønsket vi å se nærmere på denne spennvidden. Under oppholdet ved Frambu har vi sett NF1 pasienter med ulik grad av sykdomsaffeksjon. Vi har deltatt i ulike kliniske konsultasjonene og undersøkelsene. Vi har imidlertid valgt å konsentrere oss om hvordan det er å leve med NF1, da dette kan vanskelig læres fra lærebøker. Da det ikke er rom i denne oppgaven for plassering av et større pasient materiale, presenterer vi et lite utvalg. Vi har hatt nærmere møter med pasienter i ulik alder og livsfaser. Kapittel fire er dermed delt opp slik at først presenteres pasienthistoriene og til slutt legger vi frem teori bak lærevansker og adferdsproblematikk. Vi valgte å utdype de to siste aspektene ved denne sykdommen, fordi det fremkom under Frambuoppholdet at disse aspektene er sentrale hos de fleste pasienter. Dette synes vi at leger bør vite noe om når de møter NF1 pasienter på sitt kontor.

4.2 PASIENTHISTORIER

4.2.a Jens 10 år

Jens er en 10 år gammel gutt, som fikk sin NF-1 diagnose i 2002. Han er en gutt, med enkelte Café-au-lait-flekker, fregner i lyske og armhule. I tillegg har Jens fått diagnosen hyperaktiv. Mor til Jens tar kontakt med oss, da hun ønsker å fortelle deres historie. Jens deltar ikke på intervjuet etter ønske fra foreldrene.

Far til Jens har også NF-1, og fikk sin diagnose i forbindelse med at Jens fikk sin. Far var lite plaget av sykdommen. Han hadde dysleksi, men ellers lite problemer. Mor har ikke sykdommen.

Diagnostisering

Foreldrene syntes gutten var sent utviklet språklig, og tok det opp på helsestasjonen og med lege flere ganger uten at noen reagerte på dette. Noen år seinere oppsøkte de barnelege pga pollenallergi. Denne legen stilte spørsmål om eventuelt NF. Barnet ble da sendt i MR, og diagnosen ble stilt når gutten var 8 år gammel.

Utvikling

Jens var klumsete og klønete motorisk som barn. Han krøp ikke, men dro seg fram etter armene. Han sov lite, og hadde sein og dårlig språkutvikling.

Oppfølging, barnehage og skole

I barnehage fikk gutten 2 timer ekstra hjelp i løpet 2 uker for sosial trening. De første 3 årene av skolen gikk han på spesial skole. Det fungerte bra. Men, i 4.skoleår måtte Jens inn på vanlig skole. Foreldrene var skeptisk, men personalet på spesialskolen mente han var klar for det. De hadde søkt spesielt på en liten skole. Det var da avtalt 5t/uke assistent og 4t/uke spesialpedagogisk støtte. Men, Jens får ikke denne ekstra oppfølging. Det fungerer ikke på skolen. ”De klarer ikke med Jens” er beskjeden foreldrene får. I friminuttene må Jens være inne fordi han kommer i for mye bråk. Han får heller ikke bruke datamaskinen selv om de står i samme rom. Han mistrives så mye at han vil bli tatt ut av skolen og skal være på BUP siste del av vårsemesteret (vår 2005). Til høsten, 5.skoleår, har Jens fått plass i spesialklasse. Foreldrene gjør mye for å hjelpe sønnen sin. De føler at andre oppfatter dem som masete, siden de står sånn på både ovenfor BUP og skolen. Foreldrene synes det er vanskelig å samarbeide med skolen. Foreldrene føler at andre vil at gutten ”på død og liv” skal integreres. Foreldrene selv vil ikke det. De vil bare at Jens skal ha det bra...

Sosialt

Jens har få venner. Han er sliten etter skolen. Når han er ferdig med lekselesing, så orker han ikke så mye mer. Han driver med inne aktiviteter alene, som data, spill og lignende. Av og til leker han litt med naboungene. Men, han synes det er vanskelig å forholde seg til flere barn samtidig. Hvis han kan leke med en i gangen går det bedre. Han foretrekker å forholde seg til voksne. Det er lettere.

Jens har angstproblemer. Han tør ikke være aleine, og sover på foreldrenes rom. De må være sammen med han til han sovner. Han biter negler, har angst for hund og katt, høye lyder, og er redd for å gjøre ting som ikke er lov. Derfor medisineres gutten med SSRI (Cipramil), som har god effekt. Guttens mormor er ok. Han kan godt være på besøk der. Men, hun har liten forståelse for sykdommen, og mener han trenger bedre oppdragelse.

Fremtid

Målet er å få til en ok skolegang for gutten. Det er ikke så viktig at han får veldig gode karakterer. Hvis han gjør det han klarer så er det godt nok.. Lenger fram vil ikke foreldrene tenke foreløpig. De tar et steg i gangen. Men, han husker godt ting han interesserer seg for, så mor er trygg på at han klarer seg, og at jens finner noe han liker å holde på med!

4.2.b Anders 13 år

Mor til Anders tar kontakt med oss. Hun ønsker å fortelle om sin sønn, og hva som kan skje hvis NF-1 barn overanstrenger seg for å holde tritt med sine jevnaldrende. Hun ønsker ikke å ha sønnen tilstede.

Anders fikk sin diagnose 12 år gammel, stilt av en hudlege. På tross av at Anders som 7-8 åring fikk fjernet en brun svulst på beinet, histologisk lik nevrofibrom, fikk ingen ideen om at dette var nevrofibromatose.

Anders' situasjon

Økt tretthet

Anders er en glad, snill og pliktoppfyllende gutt som over flere år har overanstrengt seg for å holde tritt med de andre ungene. Han er ikke hyperaktiv, men etter noen uker på skolen er han så sliten av han må hvile 2 timer hver ettermiddag. Nå er Anders så utslitt at han er blitt syk: sliten, mye hodepine, kvalme, svimmel, feber, nattesvette, vekttnap og redusert immunforsvar slik at han bruker 4 ukers rekonvalensetid etter eksempelvis forkjølelse. Da vi snakket med mor hadde gutten vært sykemeldt fra skolen over et år. Likevel har Anders fortsatt redusert styrke og utholdenhet. Han bruker rullestol når han skal noen steder. Det har vært stilt spørsmål om at gutten kanskje har kronisk tretthetssyndrom i tillegg.

Redusert grov- og finmotorikk:

Anders hadde god grovmotorikk tidligere - var med på ishockey trening. Nå strever han med det meste. Han har måttet lært seg å sykle 2 somre på nytt. Finmotorisk har Anders vanskelig med å skrive, klippe og lignende

Samarbeidsproblemer med skolen:

Mor synes skolen viser lite forståelse. Personalet på ungdomsskolen hører på mor, men glemmer like fort hva hun har sagt. De skjønner ikke alvorligheten med en sykdom som er så skjult. Ullevåll sykehus har kontaktet PPT 3 ganger med beskjed om at Anders har behov for tilrettelegging. Men, PPT finner ingen behov hos Anders. Han scorer over gjennomsnittet på tester. (Tester som gjøres i rolige settinger: gutten sammen med en voksen, noe som er helt annerledes enn skolehverdagen). I følge PPT trenger Anders ikke tilrettelegging eller tiltak på nåværende tidspunkt. På barneskolen ble Anders mobbet av en gutt. Det er mindre mobbing

nå på ungdomsskolen. Mor og sønn skrev et brev som forklarer litt om NF type 1 og om guttens tilstand. Dette førte til bedre aksept i klassen.

Fremtid

Moren ønsker at Anders skal følge klassen siden han er akseptert der. Han må kanskje ta 10.klasse om igjen, eventuelt voksenopplæring. Han passer egentlig bedre i et klassetrinn under siden han er litt umoden. Angående fremtiden ser mor for seg at Anders kan få en deltidsjobb, eller kanskje han kan ta datafag på yrkesskolen. Hun tror ikke at Anders vil kunne jobbe i full stilling.

4.2.c Joakim 13 år

Familien til Joakim teller 4. Begge foreldrene deltar i intervjuet. De ønsker ikke at Joakim skal delta, men ytrer ønske om at Joakims søster skal bli intervjuet.

Joakim fikk sin NF-1 diagnose i en alder av 9 mnd.

De første barneårene gikk greit, og barneskolen som fulgte etter var i store trekk bekymringløst. Joakim var sosial, utadvendt og hadde god selvtillit. Helsesøster på skolen koblet familien opp mot Frambu da Joakim var 7 år.

Ungdomskolen

I tenårene er det viktig å få aksept hos jenter og vennekrets. Da ønsket ikke kompisene lenger å bli assosiert med Joakim, og de begynte å skygge unna han. Dette medførte at Joakim ble ensom og deprimert, noe som også gjenspeiler seg i skolearbeidet.

Et annet problem som familien merket var at lærerstaben ikke hadde noen forventninger om Joakims potensial. Resultatene ble deretter også. Situasjonen ble vanskelig fordi lærerne ikke visste nok om sykdommen, og trodde de gjorde barnet en tjeneste med å ikke kreve like mye av det som de øvrige elevene. Å være et NF- barn bringer mye med seg, det kan være like ødeleggende å bli møtt med manglende forventninger, som det å bli møtt med for høye krav.

Dilemmaet med en tenåring med NF-1 er at han burde følges opp hele tiden. Problemet med det er at gutten ville bli stemplet som mammadalt. Joakim vil greie seg selv, men kommer til kort. Foreldrene vil gjerne være mer synlig i hverdagen hans, men han er alder hvor det ikke er akseptert at foreldre skal ha en aktiv rolle i livet deres. Dette kan føre til konflikter.

Hva strever ham med nå

Joakim har, som mange NF-1 barn, problemer med motorikken. Den tilbakesatte grovmotorikken kommer til syne i gym-timene og den finmotoriske skrivningen i klasserommet.

Et annet problem som kanskje ikke er så innlysende for Joakim selv, er forståelsen av sosiale kodekser som er grunnlaget i all menneskelig kommunikasjon. Det å tolke de ulike signalene fra våre medmennesker, kan være strevsomt for han. Det fører til uakseptabel atferd, som igjen gjør at andre barn trekker seg unna han. Joakims foreldre påpeker at dette trolig er noe av det vanskeligste for mange NF-1 barn. Følelsen av å ikke strekke til, eller nedsatt mulighet til å gjøre hva jevnaldrende gjør, fører til at han isolerer seg. Det er bedre å være ensom enn å bli møtt med tilsynelatende uoverkommelige krav.

Familien

Problemene til NF- barn er jo på mange måter usynlige, og kan til tider bli møtt med for liten forståelse ved ulike behov for hjelpetiltak.

Foreldrene finner seg selv på barrikadene. De må kle ulike roller som lærer, psykolog sykepleier og forelder. Problemet med det er at ansvaret om støttefordelinger i stor grad står opp til dem, de bruker mye energi på dette, som igjen medfører at de blir utslitte. Det å være alltid være "på vakt", medfører at barnet på mange måter blir en case, og i en slitsom hverdag kan oppbygd aggresjon bli kanalisert mot ungdommen med et urasjonelt temperament- og barn- forelder rollen slites enda mer. Engstelsen for "å miste" barnet er skremmende

Hovedmålet for fremtiden er at Joakim skal bli en selvstendig person som er uanhengig av andre. Veien til det målet er så mangt og det er ingen selvfølge at 2 foreldre skal være enige om hvilke kurs man bør ha. Joakims foreldre påminnes stadig om at når 2 mennesker skal opptre parallelt er det ekstra viktig med en god kommunikasjon.

Foreldrenes krav til Joakims atferd kan være vanskelig. Hva skyldes sykdommen og hva skyldes normalt tenåringsopprør? Problemet er hvilke krav som skal stilles og til hvilken tid man bør iverksette tiltak for forbedring.

Behovet for å ha noen å snakke med er stort. Det blir så mange bekymringer uten noen å snakke med. Søken om dette i dag skjer på egen vilje. Men, foreldrene etterspør om ikke dette burde være et tilbud allerede ved diagnostiseringen.

Det kan være vanskelig å ha et sosialt liv utenom familien. En såkalt "problem unge" gjør at familien i stor grad vegrer seg for å ta kontakt med andre. Foreldrene opplever at det blir så

mye å forklare og at ingen forstår likevel. Dette levner familien i en situasjon hvor føler seg isolert, men egentlig ikke ønsker å være det.

Fremtiden

Som en del av foreldre rollen, er tryggheten om barnets fremtid sentral. Håpet er jo at ungdommen skal gå inn i en fremtid, hvor han er uavhengig av andre. Foreldrene ønsker her å peile ungdommen inn på rett kjør.

Foreldrene er ressurssterke, og har en formening om hva som bør bli gjort for å sikre Joakims fremtidsvilkår. Det er utarbeidet tester som kan peile inn på hvilke arbeidsoppgaver som egner seg for den enkelte. Dette tenker foreldrene at de kan benytte seg av.

Søsken

Søsteren Ada har den samme opplevelsen, som så mange andre søsken av syke barn. Hun føler seg utelatt, og får ikke samme oppfølging som sin bror. Siden Ada ikke har fått informasjon om sykdommen tidligere, har hun heller ikke hatt grunn til å forstå hvorfor broren oppfører seg slik han gjør. Et annet problem denne uvitenheten kan gi, er at man skjemmes over sin syke bror/søster, og prøver å distansere seg i stedet for å komme nærmere, noe hun vet innerst inne at hun burde gjøre. Ada føler på mange måter at tiden har gått ifra dem for å oppnå ett bunnsolid søskenforhold. Hun opplever at de har glidd ifra hverandre.

Lengselen etter å ha hatt noen å prate med om broren har blitt sterkere etter at Ada ble eldre. Hun skulle ønske det var en kanal hvor hun kunne luften sine frustrasjoner.

Når hun ser hvilke rolle den syke bror ikke greier å fylle, tar Ada den rollen i tillegg til rollen som seg selv. Kravene mot seg selv om at hun må være skoleflink, lydig og pliktoppfylgende virker som kompensasjonsmekanismer for hva broren ikke makter å gjøre. Hun prøver å avlaste foreldrene ved å ikke kreve for mye av deres oppmerksomhet og tid.

Alt i alt går Ada med en konstant dårlig samvittighet. Hun innser at hun skulle vært en av brorens støttepilarer, gitt han mer respekt og vært mer sammen med han. Slik det er i dag blir det mye negativt når de er sammen. Alle er slitne og terskelen for hva man gidder å hamle opp med blir lav. Dermed blir små ting i hverdagen grunnlag for konflikt.

4.2.d Mari, ung voksen

Mari med ektemannen og sønn på 8 måneder oppsøker oss for å bli intervjuet. Hun har Café-au-lait flekker over store deler av kroppen, nevrofibromer, falske ledd, scoliose, medfødt hjertefeil, økt tretthet, nedsatt fin og grovmotorikk.

Mari fikk diagnosen i voksen alder, under sin førskolelærerutdanning på høyskolen. Det var da brikkene falt på plass for Mari.

Barndom

Det har alltid vært tegn, som aldri er blitt tatt tak i. Mari har nedsatt både fin og grov motorikk og var sent motorisk utviklet i forhold til sine jevnaldrende. Det har vært tider hvor hun har hatt unormalt høyt behov for søvn, som gjorde at hun ikke orket noe voldsomt med lek.

I tenårene kom det tydeligere frem at Mari var mer barnslig enn sine medelever, hun fant ingen felles lekeplattform og ble dermed gående mye alene. Café-au-lait flekkene har alltid vært der, men verken Mari selv eller andre rundt henne har vist hva dette var.

Opp igjennom barndommen har hun vært til lege us. for scoliose, trøtthet, "flekker" i hud, hjertefeil og falske ledd- "alle ser" tegnene, men ingen ser sammenhengen med NF-1.

Skolen

Skolen ble en arena Mari ikke trivdes i. Hun hadde både lese og skrive vansker. Ekstra ille ble det når elever mobbet henne og lærerne ikke tok tak i dette. Terskelen for å skulke skolen ble lav, og fraværet ble etter hvert stort. Mari fikk dårlig selvtillit, medelever samt andre barn skygget banen og dette gjorde at hun selv mistet troen på seg selv. Hun ønsket ikke å drive på med noe på fritiden. Hun ble tiltaksløs og ensom. Etter hvert kom hun inn under utredning for sine lese- og skrive vansker. Dette gjorde at et problem ble tatt tak i.

Høyere utdanning

Til tross for all motgang i tidlig skolealder, greide Mari i voksen alder å få seg utdanning. Hun ble aktiv i skolepolitikk, fikk nye venner, gode skoleresultater, som i sum gjorde at hennes selvtillit økte. Mari traff Espen, som etter hvert skulle bli hennes forlovede.

Det var under siste år ved utdannelsen at ballen begynte å rulle i ny retning. Ved diagnosetidspunkt hadde Mari over 70 café-au-lait flekker, nevrofibromer, scoliose og falske ledd. Dette gjorde at hun fikk en tung bær løftet fra sine skuldre. Fra å være så annerledes, fikk Mari konstatert at dette var hun ikke alene om.

Stifte familie

I utgangspunktet var det uaktuelt for Mari å bli gravid. Hun ønsket ikke å bringe sykdommen videre. Men, diagnosen har gitt henne en bekreftelse på at hun ikke bare er rar. Ved hjelp av genetisk veiledning og treff i NF gruppa har Mari og Espen fått en følelse av at det går an å få barn. De føler seg rustet for å støtte barnet slik at det ikke må gå gjennom det samme som mor måtte.

Alle pårørende til mennesker med NF-1, får en ekstra belastning på den ene eller andre måten. Som partner til en med NF-1, har man rolle som omsorgsperson samt kjæreste. Dette paret har

greid å løse dette på en måte som fungerer for dem. Mari blir i dag møtt av forståelse fra sin mann. På grunn av diagnosen har han et bedre grunnlag for å forstå henne.

4.3 LÆREVANSKER

Etter oppholdet på frambu tydet mye på at pasienter med NF-1 sliter med de usynlige symptomene. Både direkte og indirekte fikk vi inntrykk av at dette handlet om den mangelfulle oppfølginger som ble gitt til pasienter med kognitive problemer og atferdsvansker.

Vi vil i dette avsnittet belyse teorien rundt lærevansker, for å ha en mulighet til å forstå temaet bedre.

4.3.a Nedsatte kognitive evner

Nedsatte kognitive evner og lærevansker sees med en høyere frekvens hos barn med NF-1 enn hos friske barn (19). På tross av at nedsatte kognitive egenskaper og lærevansker er vanlig hos NF-1 barn, er insidensen av mental retardasjon kun 4- 8 %. Dette er bare litt over insidensen i den generelle befolkningen (2-3 prosent).

Den nedsatte intellektuelle kapabilitet, ser ikke ut til å være relatert til sosioøkonomisk klasse, sykdomshistorie eller familiehistorie med NF-1 (19).

4.3.b Lærevansker

Lærevansker er definert som en signifikant diskrepans mellom mulighet og akademisk oppnåelse. Dette sees hos 20-65 % av pasienter med NF-1 (19-21). Lærevansker er et sammensatt problem, og man kan ha vanskeligheter som omfatter flere områder i læringsprosessen (22).

ADHD affiserer om lag 38-39 % av NF-1 pasienter (20,26).

Majoriteten av NF-1 barn har generelle lærevansker som omfatter flere områder som:

- ADHD sees i 30-40 % av tilfellene (21,23)
- Motorikk og aktivitetsnivå.(hypotone, svake på statisk og dynamisk balanse, nedsatt finmotorikk)
- Språk basert læring (lesing og staving er de vanligste former av lærevansker) (23,24)
- Non-verbale lærevansker (nedsatt konsentrasjon og organiserings evner samt vansker med tolke skriv)
- Oppmerksomhet.
- Matematikk (ikke like vanlig som lese og skrive vansker)

- Persepsjon og aktivitetsnivå.
- Artikulasjonsproblemer er vanlig.
- Nedsatte visuospatiale evner
- Nedsatte kognitive evner

Barn med lærevansker kommer ofte med komorbiditet som angst, tilbaketrekking, depresjon og konduksjons skader. Men, disse symptomene kan også være et resultat av barnet's /ungdommen's frustrasjon, følelse av mislykkethet, nedsatt selvbilde og nedsatte akademiske evner (27,29,30).

Barn som opplever mislykkethet kan overkompensere eller kanalisere disse følelsene over på annen handling, slik at hver enkelte hendelse må sees i en sammenheng, for å forstå barnet (28). Disse typer adferd kan være forsvarsmekanismer, mens på paradoksalt nok kan være med på å stigmatisere barnet enda mer. Se tabell 3 neste side.

Tabell 3

Tilbaketrekking:	Nekte å delta i læresituasjoner for å unngå mislykkethet. Går inn i sin "egen verden" for å unngå stress. Opplever angst, vises ofte med skole unngåelse.
Regresjon:	Clings for avhengighet, regresjon for å unngå stress
Overføre mislykketheten til noen eller noe annet:	Skyldde på andre, i stedet for å ta støyten selv. Skylder på fysiske problemer for å unngå vanskelige oppgaver. Demonstrerer frykt for situasjoner som kan føre til følelse av mislykkethet.
Projeksjon:	Skylder på andre for deres dårlige opptreden. Ingen kompiser, eller uakseptabel oppførsel for å unngå følelse av mislykkethet.
Nedsatt selvbilde:	Viser tegn til depresjon og anger.
Passiv aggressiv oppførsel, klovne opptreden:	Barn prøver å få positiv oppmerksomhet og dermed redusere følelsen av verdiløshet og depresjon.

4.4 OPPSUMMERING

Etter gjennomgang av pasient historiene tyder det på at problemene for mange NF-1 barn står i samsvar med det man vet om adferdsvansker og de utfordringer nedsatte kognitive evner gir. Ved å gå fra barn til tenåring forholder vi oss mer og mer til menneskene rundt oss. Det kreves at vi forholder oss til de usagte normer i samfunnet som man kan forvente seg ut i fra hvilke alder man er i. Med de kunnskapene man besitter i dag, vet man at NF- 1 barn ofte er umodne for alderen. De kan i tillegg ha lærevansker, og vansker med de sosiale kodeksene for å bevare vennskap. Nedsatte evner til å forstå alle vår uskrevene sosiale regler, kan trigge frem frustrasjon som får utløp i negativ adferd. Det er dessverre ikke uvanlig at disse barna har få eller ingen venner.

Vi ønsket i denne oppgaven å gå i felten for å se variasjon i det kliniske bilde, og høre de personlige historiene. Det vi imidlertid ikke var forberedt på, var de situasjonene der foreldrene ikke ønsket at barnet skulle være tilstede. Dette må sees i sammenheng med at NF-1 er en alvorlig sykdom. Foreldre skjærmer barnet fra sine egne bekymringer og frustrasjoner som de møter i hverdagen. Selv om vi ikke fikk anledning å intervju barna fikk vi observere dem og være med i de kliniske undersøkelsene av dem.

KAPITTEL 5: OPPSUMMERENDE BETRAKTNINGER

Vi gikk ut i felten (Frambu) med den teoretiske kunnskapen om NF-1 vi tilegnet oss gjennom litteratursøk. En god del er kjente fakta, men det er mange forhold rundt sykdommen som ikke er kartlagt. Det pågår forskning slik at nye kunnskaper erverves fortløpende.

Vi har gått gjennom denne oppgaveprosessen med de fakta om NF-1 som allerede var presentert, supplert med klinikk. Verdien av den informasjon litteratursøket gir kan ikke sammenlignes med det kliniske bildet vi ble kjent med på Frambu. Det har gitt oppgaven vår en bredere fylde.

Det blir i helsevesenet fokusert i større grad på de somatiske symptomene enn på de psykososiale forhold. NF-1 er på mange måter en usynlig lidelse, de somatiske symptomene korrelerer i liten grad med de til dels store utfordringer pasientene møter i hverdagen. Under feltarbeidet på Frambu, fikk vi erfaringer om hva denne omtalte pasientgruppen sliter med. De første barneårene ser ut til å gå uten store problemer. Det er når barnet kommer i skolealder og blir møtt med forventninger som det ofte ikke kan fylle, at utfordringene kommer. Dagliglivet kan raskt bli preget av konflikter grunnet adferdsvansker, lære vansker og nedsatte evne til å forstå de sosiale kodeksene. Skolen kan ofte bli en negativ institusjon for mange av disse barna. Hvordan skolen takler å ha et NF-1 barn er avgjørende for dette individet. Det kan være like ødeleggende å bli møtt med manglende forventninger som for høye krav.

Foreldre forteller om samarbeidsproblemer med skolen. De møter liten forståelse både fra skolen og PPT for behov av ekstra tilrettelegging, og nødvendigheten av et kontinuerlig støtteapparat rundt barnet. Dette gjør at mange foreldre trer inn i rollen som advokat for sine barn, og bruker mye energi på å få tilrettelagt slik at deres barn kan stille likt med andre.

Det er stor spennvidde i hva personer med NF-1 forventer seg av fremtiden. De foreldrene vi intervjuet prøvde ikke å legge press på barnet sitt. De ville at barnet skulle bli "det beste det kunne bli", ut fra sine forutsetninger og egenskaper. Det viktigste var at barnet skulle ha det bra i livet sitt, og utvikle seg til et selvstendig individ.

Etter å ha arbeidet med oppgaven i rundt 1 år kan vi se tilbake på en periode som har økt våre kunnskapsnivåer på flere felt. Gjennom dette prosjektet har vi lært mye om prosessen rundt det å skrive en oppgave. Det å studere sykdommen fra ulike vinkler, har fått oss til å se kompleksiteten i arvelige genetiske sykdommer. Det er ofte de ikke synlige symptomene pasientene sliter med. Denne kunnskapen vil komme godt med i arbeid med andre genetiske tilstander på et senere tidspunkt.

Vi har satt oss inn i avansert litteratur søk av publikasjoner i de store databasene på internett. Her har man fått mange relevante søk, men har vært nødt til å sile ut den informasjonen vi var etter.

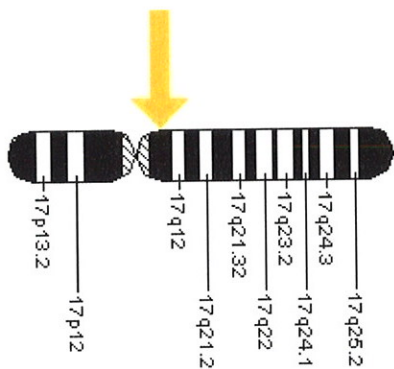
Grunnlaget for kapittel 4, var vårt besøk på Frambu. Ved dette besøket fikk vi møte en tverrfaglig gruppe med fagfolk, som besitter ledende kunnskaper om arvelige genetiske sykdommer. Gjennom pasientintervjuene har vi lært hvordan man kan tilnærme seg denne pasient gruppen, på en måte hvor alle får beholde sin verdighet og integritet.

FIGURER

Figur 1:

Lokalisasjon av NF1 gen på kromosom 17 (17q11.2).

Figur hentet fra www.ghr.nlm.nih.gov/gene=nf1



ILLUSTRASJONER

Over de 7 hovedkriteriene for NF-1 diagnosen:

Bilder hentet fra www.emedicine.com/ped/topic2418.htm, merket med Foto 1, og Trine Prescott et al: Nevrofibromatose type 1, informasjonsbryrsjyre. Frambu senter for sjeldne funksjonshemninger. Juli 2000, merket med Foto 2.

Illustrasjon 1: Café-au-lait flekker:



Foto1:

Foto2:

Illustrasjon 2: Nevrofibromer



Foto1:

Foto2

Illustrasjon 3: Plexiform nevrofibrom:



Foto1:

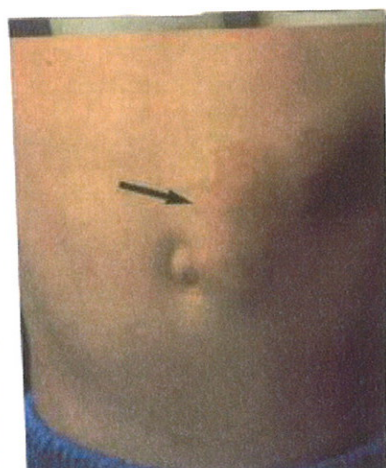


Foto2

Illustrasjon 4: Fregner i axille og lyske



Foto1

Foto1:

Illustrasjon 5: Lisch-knuter:

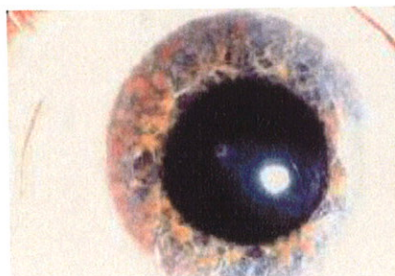


Foto1:



Foto2

Illustrasjon 6: Opticusgliom:

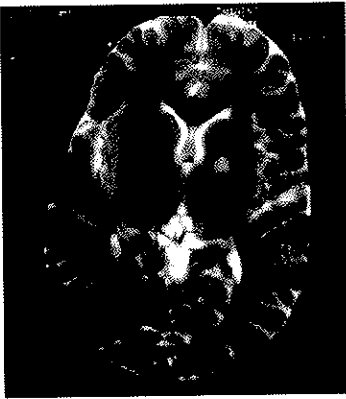


Foto1:

Illustrasjon 7: Karakteristiske beinaffeksjoner:



Foto1:

LITTERATUR:

1. <http://www.uptodate.com>: Neruofibromatosis type 1 (von Recklinghausens's disease), Plon, Sharon E, Blazo Maria; (15.03.06)
2. Norsk Elektronisk Legehåndbok: nevrofibromatose (20.03.06)
3. Neurofibromatosis. National Institutes of Health Consensus Development Conferense statement. 1987
4. RM Reynolds, GGPBrowning, I Nawroz et al: Von Recklinghausen's neurofibromatosis: neurofibromatosis type 1. Lancet 2003; 361:1552-54. PubMed.
5. Trine Prescott et al: Nevrofibromatose type 1, informasjonsbryrsjyre. Frambu senter for sjeldne funksjonshemninger. Juli 2000.
6. Lubs M.E, Mislen S:B, Formas M et al: Lisch Nodules in neurofiromatosis type 1
7. Foredrag av Egil Ruud, Frambu kompetansesenter, mai 2005
8. <http://www.frambu.no>: Nevrofibromatose type 1 (15.03.06)
9. <http://ghr.nlm.nih.gov/conditions>: neurofibromatosis. (21.03.06)
10. Kongshaug N, Meyer B, Komlmannskog S. Nevrofibromatose type 1 hos barn. Tidsskrift for Norsk lægeforening 1999; 119: 2653-7
11. Hodgson S.V, Maher E.R. A practical guide to Human cancer genetics. Second edition Forlag? År?:198-203
12. Kolmannskog S, Stokland T, Anke I.M. Neurofibromatose og kreftutvikling i barnealderen. Tidsskrift for norske lægeforening. Nr 12, 1989;109: 1297-9
13. rideman JM. Neurofibronatosis 1. <http://www.geneclinics.org>: (21.03.06)
14. <http://ghr.nlm.nih.gov/gene> NF1 (21.03.06)
15. genetikkboka
16. Sadler T.W. Langman's Medical Embryology. Eighth edition, Lippincott Williams & Eilkins 2000: 83-90.
17. Korf,B. Internationale NF1 Genetic Analysis Consortium. Newsletter:Communicated by DR. Bruce Korf of Harvard Medical School, June, 1995
18. <http://www.emedicine.com/ped/topic2418.htm>
19. North, K. Neurofibromatosis type 1. Am J MED GENET 2000; 97:119.
20. North, KN, Riccardi, V, SAmango-Sprouse, C, et al. KCognitive function and academic performance in neurifibromatosis 1: Consensus statment
21. from the NF1 Cognitive Disorder Task Force. Neurology 1997; 48;1121

22. Hyman, SI, Shores, A, North, KN. The nature and frequency of cognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1. *Neurology* 2005; 65:1037
23. Lerner, J. *Learning Disabilities: Theories, Diagnosis, and teaching Strategies*, 8th ed, Houghton Mifflin Co, Boston 2000.
24. Lyon, GR: Learning disabilities. *Future Child* 1996; 6:54
25. Shapiro, BK, Gallico, RP. Learning disabilities. *Pediatr Clin North Am* 1993; 40:491
26. Levine, MD. Neurodevelopmental variation and dysfunction among school-aged children. In: *Development-behavioral Pediatrics*, 3rd ed, Levine MD, Carey, WB, Crocker; AC (Eds), WB Saunders, Philadelphia, 1999. p.520
27. Cutting, LE, Koth, CW, Denckla, MB. How children with neurofibromatosis 1 differ from "typical" learning disabled clinic attenders: nonverbal learning disabilities revisited. *Dev Neuropsychol* 2000; 17:29
28. Silver, LB. Learning disabilities. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989; 28:309
29. Silver, LB. *The misunderstood child: a guide for parents of learning disabled children*. McGraw-Hill Book Company, New York 1984.p.1.
30. Lerner, JW,. Educational interventions in learning disabilities. *J Am Acad Adolesc Psychiatry* 1989;28:326