

## Miten tunnistan neurofibromatoosin?

Neurofibromatoosi 1 (NF1, aikaisemmin von Recklinghausenin tauti) on syövälle altistava perinnöllinen oireyhtymä, jota sairastaa noin 1500 suomalaista. NF1 onkin yksi yleisimmistä harvinaisista sairauksista. Se on monielinsairaus, joka havaitaan tavallisimmin iholöydösten avulla. NF1:n iho-oireet ovat vaarattomia, vaikka heikentävätkin varsinkin aikuisten elämänlaatua. Sairaus on kuitenkin salakavala, sillä hyvinvointia ja jopa henkeä uhkaavat komplikaatiot tulevat usein yllättävistä elinjärjestelmistä. Esimerkiksi hermoperäiset syövät ja vakavat luustomuutokset vaativat nopeaa diagnoosia ja hoitoa. Kaikkien NF1-oireyhtymää sairastavien diagnoosin tulisi olla terveydenhuoltohenkilökunnan tiedossa, ja potilailla itsellään tulisi olla riittävästi tietoa omasta sairaudestaan.

**NF1 aiheutuu mutaatioista** suuressa noin 280 kb:n kokoisessa ja noin 60 eksonia sisältävässä *NF1*-geenissä, joka koodittaa neurofibromiinisävyrajoiteproteiinia (1, 2). Neurofibromiini säätelee RAS-signaalintien aktiivisuutta (3). NF1 luetaan rasopatioihin eli oireyhtymäryhmään, jonka sairaudet aiheutuvat RAS-signaalintien eri proteiinien mutaatioista (4). *NF1*-geenin mutaatioita on kuvattu noin 1400, ja uusia mutaatioita löytyy edelleen. Tauti periytyy vallitsevasti, mutta puolet NF1-potilaista on saanut sairautensa vanhemman sukusolussa syntyneen uuden mutaation perusteella. Näiden potilaiden vanhemmat ovat siis terveitä. Toisaalta NF1:n penetranssi on 100 %, mikä tarkoittaa käytännössä sitä, että jos henkilön *NF1*-geenissä on mutaatio, hänellä on NF1:n oireita ja löydöksiä. NF1:n yleisydeksi on arvioitu noin 1/3000 (5), joten se kuuluu EU:n mää-

ritelmän mukaan harvinaisiin sairauksiin. NF1 poikkeaa geneettiseltä taustaltaan ja oireiltaan neurofibromatoosi 2:sta (NF2), jonka tyypillinen löydös ovat molemminpuoliset akustikusneurinoomat. NF2:ta sairastaa Suomessa alle 100 henkilöä.

### NF1-diagnoosin jäljille päästään useimmiten iho-oireiden avulla

Neurofibromatoosin diagnostiset kriteerit määriteltiin National Institutes of Healthin (NIH) konsensuskokouksessa vuonna 1987 (6) (TAULUKKO 1), ja ne muodostavat edelleen NF1-diagnoosin perustan. Se perustuu kahden diagnostisen kriteerin täyttymiseen. Käytännössä diagnoosi on yleensä kliininen ja jopa 95 % yli kahdeksanvuotiaista voidaan diagnosoida ilman laboratorio- tai kuvantamistutkimuksia (7).

**TAULUKKO 1.** Neurofibromatoosi 1:n diagnostiset kriteerit.

#### NF1-diagnoosiin vaaditaan kaksi seuraavista

Kuusi tai useampia maitokahviläiskä, jotka ovat halkaisijaltaan ennen murrosikää yli 5 mm ja myöhemmin yli 15 mm

Kaksi tai useampia neurofibroomia tai yksi pleksiforminen neurofibrooma

Kesakkoja kainalo- tai nivusalueella, usein myös rintojen alla

Optikusgliooma

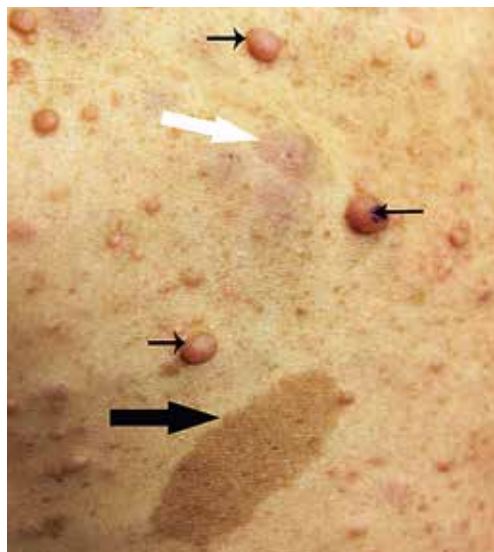
Kaksi tai useampia niin sanottuja Lischin kyhmyjä iiriksessä

Luustomuutos  
silmäkuoppaa osaltaan muodostavassa kitaluun siivessä  
tai pitkän luun ohentuma tai paksunema tai valenivel, tavallisin sääriluussa

Vanhemmalla, sisaruksella tai lapsella on edellä mainitut kriteerit täyttävät NF1-tauti

**Maitokahviläiskät.** Diagnostisista merkeistä kolme, eli maitokahviläiskät, kainalokesakot ja neurofibroomat esiintyvät iholla. Maitokahviläiskät (KUVA 1) voivat olla näkyvissä jo vastasyntyneenä, mutta yleensä ne ilmestyvät vauvaiässä ja ovat yksivuotispäivän aikoihin selvästi erotettavissa 95 %:lla lapsista, joilla on NF1 (8). Maitokahviläiskät ovat muuta ihoa hiukan tummempia täysin ihon pinnan tasoisia läiskä, joiden reuna on tyypillisesti sileä. Tavallisin erotusdiagnostinen ongelma lapsilla on postinflammatorinen hyperpigmentaatio, joka voi ilmestyä esimerkiksi lievän atooppisen ihottuman kohdalle. Maitokahviläiskän reuna on kuitenkin tarkkarajainen, kun taas postinflammatorisen pigmentaation rajaa voi olla vaikeampi havaita. Yksittäinen maitokahviläiskä on hyvin yleinen niin sanottu syntymämerkki, mutta neuvolaikäisen lapsen iholla kolme tai neljä maitokahviläiskää edellyttävät jatkotutkimuksia. Kuuden yli 5 mm läpimitäisen maitokahviläiskän löytyminen lapsen iholta täyttää jo yhden vaadittavista kahdesta NF1-oireyhtymän diagnostisesta kriteeristä. Perusterveydenhuolto ja erityisesti lastenneuvolat sekä lasten- ja ihotautilin erikoislääkärit ovatkin avainasemassa maitokahviläiskien tunnistamisessa. Maitokahviläiskien mainitseminen nimeltä johdattaa vanhemmat etsimään lisää tietoa internetistä, ja NF1-oireyhtymästä löytyvä tieto synnyttää täysin aiheellisesti vanhemmissa runsaasti huolta. Siksi kaikki lapset, joilla on yli kolme maitokahviläiskää, olisi syytä lähettää NF1-sairauteen perehtyneen erikoislääkärin vastaanotolle diagnoosin selvittämiseksi tai sulkemiseksi pois.

**Taivealueiden kesakot.** Toinen iholla näkyvä NF1:n diagnostinen kriteeri ovat kainaloiden ja nivustaipeden kesakot (KUVA 2). Poikkeuksellisesti kesakoita on siis alueilla, jotka eivät altistu suoralle auringonvalolle. Kesakot ovat samanvärisiä kuin maitokahviläiskät mutta pienempiä. Niitä alkaa tavallisesti näkyä leikki-iässä, ja seitsenvuotiaista NF1:tä sairastavista lapsista 80 %:lla näkyy kainalokesakot (8, 9, 10). Kainaloiden kesakot ovat hyvä diagnostinen merkki myös aikuisilla, mutta kainaloiden tutkiminen unohtuu helposti vastaanotolla. Kainaloiden ja nivustaipeden



**KUVA 1.** Neurofibromatoosi 1:lle tyypillisiä löydöksiä iholla ovat vaaleanruskeat ihontasoiset maitokahviläiskät (iso musta nuoli) ja ihon pinnan tasosta nousevat hyvänlaatuiset neurofibroomakasvaimet (pienet mustat nuolet). Joskus neurofibroomat näkyvät violetinsävyisinä läiskinä (valkoinen nuoli), jotka tuntuvat muuta ihoa pehmeämpinä. Kuva: Eeva-Mari Jouhilahti.



**KUVA 2.** Kainaloiden kesakot ovat tyypillisiä NF1:lle ja niitä alkaa ilmestyä yleensä ennen kouluikää.

lisäksi NF1-potilailla esiintyy usein kesakoita laajoilla alueilla vartalolla, kaulan tyvessä ja rintojen alla.

Pelkästään maitokahviläiskien tai kainalokesakoiden näkyminen lapsen iholla riittää

NF1-diagnosiin, jos jommallakummalla vanhemmista on NF1, koska tällöin täyttyy kaksi diagnostista kriteeriä.

## Silmälääkärin tutkimus, kuvantaminen ja mutaatioanalyysi diagnoosin apuna

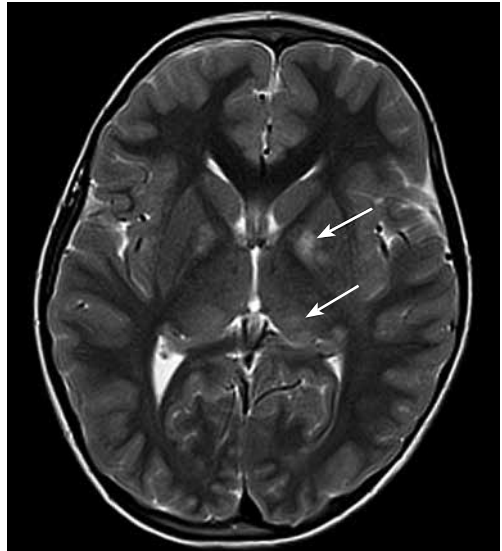
**Lischin nodulukset.** Iiriksen Lischin nodulukset (KUVA 3) kehittyvät tavallisimmin 5–6 vuoden iässä, ja noin 90 %:lta aikuisista NF1-potilaista, löytyy Lischin noduluksia (9). Ne ovat oireettomia ja vaarattomia mutta ovat hyvä diagnostinen merkki. Lischin nodulusten diagnosoimiseen tarvitaan silmälääkärin tutkimusta, ja läheteessä on hyvä mainita epäily NF1-sairaudesta ja pyyntö etsiä iiriksen Lischin noduluksia.

**Optikusglioma** on noin 15–20 %:lla NF1:tä sairastavista, mutta se on usein oireeton ja löytyy magneettikuvauksen (MK) avulla (11, 12). Mikäli oireita esiintyy, niitä voivat olla näkökyvyn heikkeneminen, karsastus sekä silmän pullotus. Kookas kasvain voi tukkia aivo-selkäydinnestekiertoa ja aiheuttaa kohonneesta aivopaineesta johtuvia oireita. Kiasman alueen kasvaimet saattavat johtaa myös ennenaikaiseen puberteettiin (13). Koska optikusglioma kehittyy yleensä seitsemään ikävuoteen mennessä, on suositeltu vuosittaista silmälääkärin seurantaa tätä nuoremille NF1:tä sairastaville lapsille ja tämän jälkeen kahden tai kolmen vuoden välein 18–25 vuoden ikään asti (14). Oireiden viitatessa optikusgliomaan on tehtävä magneettikuvaus (11). Oireetonta optikusgliomaa voidaan jäädä seuraamaan toistuvien magneettikuvausten ja silmälääkärin arvioiden avulla, kun taas tietyissä tilanteissa oireisten kasvainten hoito aloitetaan heti.

Optikusglioman lisäksi aivojen MK voi paljastaa muita NF1:lle patognomonisia aivomuutoksia. Näitä ovat pikkuaivoissa, aivorungossa, tyvitumakkeissa ja talamuksissa näkyvät läiskäiset T2-signaaliivoimistumat, jotka eivät yleensä tehostu varjoaineella (KUVA 4). Ne ilmaantuvat noin kahteen ikävuoteen mennessä ja häipyvät vähitellen aikuisikään tultaessa (15). Kookkaat hippokampukset ovat myös



KUVA 3. Lischin noduluksia iiriksessä.



KUVA 4. Aivojen magneettikuvassa nähdään NF1:lle tyypillisiä T2-signaaliivoimistumia.

NF1-potilailla varsin tavallinen löydös. Vaikka nämä löydökset ovat vaarattomia, MK-lausunto voi herättää vanhemmissa suuren huolen. Siksi on tärkeää, että kuvauksen löydökset tulkitaan perheelle.

**Mutaatioanalyysi diagnoosin apuna.** Viime vuosina kliinistä diagnoosia on yhä yleisemmin pyritty varmentamaan *NF1*-geenin molekyyli diagnostiikan avulla, mutta diagnoosin teko ei edellytä mutaatiotutkimusta, jos kliiniset diagnostiset kriteerit täyttyvät. Mutaatioanalyysistä voi olla apua varsinkin tapauksissa, joissa terveiden vanhempien lapsella on ainoastaan maitokahviläiskä.

*NF1*-geenin mutaatiotutkimuksia tehdään useassa eurooppalaisessa genetiikan laborato-

## YDINASIAIT

- ▶ NF1:n tärkeimmät diagnostiset merkit eli maitokahviläiskät, taivealueiden kesakot ja neurofibroomat näkyvät iholla.
- ▶ Maitokahviläiskät tulisi tunnistaa mahdolliseksi NF1:n oireeksi jo perusterveydenhuollossa, jotta diagnoosiin päästäisiin lapsena.
- ▶ NF1 on syövälle altistava oireyhtymä, jossa varsinkin hermostoperäisten syöpien riski on huomattavan suuri.
- ▶ Oppimisvaikeudet ja luusto-ongelmat kuten osteoporoosi ovat tavallisia.

riossa ([www.orpha.net](http://www.orpha.net)). Nykyisin tehtävillä geenitutkimuksilla voidaan parhaissa laboratorioissa todeta mutaatio jopa 90 %:lla niistä potilaista, jotka täyttävät kliiniset diagnostiset kriteerit (16). Negatiivinen mutaatioanalyysi kertoo, että mutaatiota ei löydy käytetyillä menetelmillä mutta ei sulje pois *NF1*-geenin mutaation mahdollisuutta. Tästä poikkeuksen muodostavat potilaat, joilla on aikuisiällä ainoastaan maitokahviläiskä ja taivealueiden kesakoita, sillä tällaisessa tapauksessa mutaatio voi olla *SPRED1*-geenissä ja potilaalla todetaan Legiuksen oireyhtymä (17).

NF1-sairaudessa fenotyyppi vaihtelee riippumatta genotyypistä. Siksi mutaation perusteella ei voida tehdä päätelmiä NF1:n vaikeusasteesta tai siihen liittyvistä riskeistä. Poikkeuksena on kuitenkin niin sanottu NF1-mikrodeleetio-oireyhtymä, jossa *NF1*-geenin lisäksi myös joukko viereisiä geenejä on tuhoutunut. Mikrodeleetio todetaan noin 5 %:lla potilaista. NF1-mikrodeleetiopotilaiden taudinkuva on vaikeampi kuin muilla NF1-potilailta: heillä esiintyy jo lapsena ihon neurofibroomia, neurologisen kehityksen ongelmia sekä kasvojen alueen dysmorfiaa. Lisäksi NF1-mikrodeleetiopotilailta on muita NF1-potilaita suurempi riski saada ääreishermon syöpä (18, 19).

## Neurofibroomat ovat tavallisin NF1:n terveyshaitta

**Ihon neurofibroomat.** Neurofibromatoosi on saanut nimensä ihon neurofibroomista (**KUVA 1**) eli hyvänlaatuisista hermon sidekudoksen kasvaimista. Ihon neurofibroomat kasvavat ja ovat havaittavissa tavallisimmin vasta murrosiässä, joten niiden löytymistä diagnoosin varmistamiseksi ei voi jäädä odottelemaan. Neurofibroomat koostuvat hermon sidekudoksen elementeistä kuten Schwannin soluista, fibroblasteista, aksoneista, syöttösoluista ja runsaasta kollageenipitoisesta sidekudoksesta (20, 21). Neurofibroomien on totunnaisesti ajateltu saavan alkunsa ihon hermoista, mutta viime vuosien tutkimukset ovat löytäneet neurofibroomista monikykyisiä soluja, mikä viittaa siihen, että kasvaimet saavat alkunsa ihossa, mahdollisesti karvatupen alueella sijaitsevista kantasoluista (22). Lähes kaikilla aikuisilla NF1-potilailla on ihollaan vähintään muutamia neurofibroomia. Neurofibroomia voi enimmillään olla tuhansia, jolloin ne peittävät koko ihon pinnan. Ihon neurofibroomat ovat aina hyvänlaatuisia, mutta ne ovat usein arkoja ja kutisevat. Lukuisat ihon neurofibroomat heikentävät itsetuntoa ja elämänlaatua muun muassa rajoittamalla sosiaalista kanssakäymistä ja pukeutumista. Jos neurofibroomia esiintyy vieressä, henkilökohtaisesta hygieniasta huolehtiminen on vaikeaa. Vartalon alueella ihon pinnan tasosta ulos työntyviä noin 1–3 cm:n läpimittaisia neurofibroomia voi poistaa perusterveydenhuollossa. Raajojen ihon alla selkeästi tuntuvan, 1–2 cm:n kokoisen neurofibrooman sisällä voi olla hermo, joka vahingoittuu helposti operaatiossa. Nämä neurofibroomat olisi syytä jättää kirurgian erikoislääkärin poistettaviksi.

**Pleksiformiset neurofibroomat** ovat synnynnäisiä kasvaimia, jotka levittäytyvät pitkin isompia hermoja kuten iskias- tai kolmoishermaa. Ne saattavat kasvaa hyvin suuriksi, jopa usean kilon painoisiksi massoiksi. Noin kolmasosalla NF1-potilaista on ainakin yksi pleksiforminen neurofibrooma (23). Lapsella pleksiforminen neurofibrooma voi näkyä aluksi lievänä raajan (**KUVA 5**) tai kasvojen epäsym-



metriana. Pleksiforminen neurofibrooma voi verokkytensä takia näyttää hennosti violetinpunertavalta, joten sitä voidaan luulla verisuoniperäiseksi kasvaimeksi. Pleksiformiset neurofibroomat rajoittuvat ympäröivään kudokseen epätarkasti ja ympäröivät esimerkiksi hermoja ja verisuonia, joten täydellinen poisto on usein mahdoton. Jos potilaalla todetaan pleksiforminen neurofibrooma, mutta hänellä ei ole NF1-diagnoosia, hänet on parasta lähettää erikoissairaanhoidon jatkokoskelyyn. Tautia täytyy seurata säännöllisesti kasvaimen liittyvän pahanlaatuistumisriskin vuoksi. Malignisoitumisen oireita ovat kasvaimen nopea kasvu, muuttuminen pehmeästä kovaksi, pitkittyneet neurologiset oireet tai kova kipu (24). Jos näitä oireita ilmenee, potilas lähetetään viivyttelystä jatkokoskelyyn.

### Poistettu ihokasvain, joka osoittautuu neurofibroomaksi

Yksittäisiä ihon neurofibroomia tavataan myös muuten terveillä aikuisilla. Usein iholta poistetusta, mahdollisesti luomeksi luullusta kudosta näytteestä saadaankin patologilta diagnoosiksi neurofibrooma. Tällöin on kaksi vaihtoehtoa: kyseessä on yksittäinen hyvänlaatuinen neurofibrooma eikä potilaalla ole neurofibromatoosia, tai hänellä on diagnosoimaton NF1. Jos patologin vastaus poistetusta kasvaimesta on neurofibrooma, potilaan iho on syytä tarkastaa kauttaaltaan. Jos ei löydy maitokahviläiskä, taivealueiden kesakoita eikä muita neurofibroomia, ei tarvita enempiä jatkokoskelyjä. Jos löytyy NF1:n muita merkkejä, potilas on syytä lähettää erikoissairaanhoidon jatkokoskelyjä ja perinnöllisyysneuvontaa varten.

### Miksi neurofibromatoosi pitää tunnistaa ajoissa?

Neurofibromatoosiin liittyy lapsuusiällä suuri määrä muita kuin ihon kosmeettisia ongelmia (TAULUKKO 2). Yleisimpiä ovat neurologisen kehityksen ongelmat (25). Kolmasosa kolmen vuoden ikäisistä lapsista kehittyy hieman normaalia hitaammin (26, 27). Noin puolella kouluikäisistä potilaista esiintyy lievempiä



**KUVA 5.** Pleksiforminen neurofibrooma lapsen kämmenessä.

oppimisvaikeuksia (28). Hahmottamisen ongelmia esiintyy yli puolella lapsista. Aktiivisuuden ja tarkkaavuuden ongelmia esiintyy neurofibromatoosia sairastavilla lapsilla kolme kertaa useammin kuin heidän terveillä sisarusillaan (28). Älyllinen kehitysvammaisuus todetaan noin 6 %:lla neurofibromatoosia sairastavista. Neurofibromatoosia sairastava lapsi jää usein kehitykseen liittyvien ongelmien vuoksi lastenneurologin seurantaan, jossa suunnitellaan tarvittavat tukitoimet ja kuntoutukset. NF1-potilaan seurannan tarve ei kuitenkaan pääty siinä vaiheessa, kun lastenneurologin seuranta loppuu vaan jokaisella NF1-potilaalla pitäisi aikuisenakin olla mahdollisuus NF1-sairaudesta tuntevan lääkärin seurantaan.

Aikuisilla tehdyssä tutkimuksessa noin kolmasosalla NF1-potilaista oli jonkinlainen puhevaikeus (29). Puheen kehityksen hitautta ja puheen epäselvyyttä esiintyy myös lapsilla, ja monet NF1:tä sairastavat lapset käyvät puheterapiassa. Puheen vaikeudet liittyvät osalla potilaista suun alueella kasvaviin neurofibroomiin, joita löytyy varsin yleisesti (30). NF1:een liittyy myös runsaasti poikkeavuuksia hampaistossa, esimerkkinä periapikaalinen sementtidysplasia, joka saattaa näyttää juurihoitoa vaativalta infektiolta mutta on hyvänlaatuinen oireeton muutos (31).

**TAULUKKO 2.** Neurofibromatoosin komplikaatioita.**Luusto**

suuri pään ympäryys ja keskipituutta lyhyempi aikuispituus  
osteopenia, osteoporoosi ja suurentunut mur-tumariski  
skolioosi: lievä ja dystrofinen  
hampaiden periapikaalinen sementtidysplasia

**Suurentunut syöpäriski**

hermostoperäiset kasvaimet  
juveniili myelomonosyyttileukemia  
feokromosytooma  
ruuansulatuskanavan stroomatumori eli GIST  
rintasyöpä

**Oppimisvaikeudet****ADHD****Puhehäiriöt****Suun ja hampaiston ongelmat**

Osteopeniaa tai osteoporoosia esiintyy ainakin kolmasosalla NF1-aikuisista, ja osteopenia etenee usein osteoporoosiksi (32, 33). Yli 40-vuotiaiden NF1-potilaiden luunmurtumariski on yli viisinkertainen muuhun väestöön verrattuna (34). Harvinaisemmat mutta vakavat NF1:n luustokomplikaatiot ovat pseudoartroosi, joka havaitaan jo ennen yksivuotispäivää, ja dystrofinen skolioosi, joka alkaa kehittyä tavallisimmin 3–6 vuoden iässä ja etenee hyvin nopeasti, jopa viikoissa. Molempia esiintyy parilla prosentilla NF1-potilaista ja ne vaativat ortopedian erityisosaamista ja varsin nopeita toimenpiteitä (35).

NF1-potilailla on muuta väestöä suurempi riski saada hermostoperäisiä pahanlaatuisia kasvaimia. NF1-potilaiden elinikäinen riski

sairastua ääreishermon syöpään (malignant peripheral nerve sheath tumor, MPNST, eli neurofibrosarkooma) on 10–13 % ja sairastumisikä vaihtelee 13 ja yli 70 vuoden välillä, ja mediaani-ikä on 31 vuotta (36). Poikkeava, esimerkiksi polttava kipu raajassa tai pleksiformisen neurofibrooman arkuus voivat olla merkki pahanlaatuisen kasvaimen kehitymisestä. MPNST:t ovat varsin aggressiivisia, ja viiden vuoden kuluttua vain kolmasosa sairastuneista on elossa (37). Paras keino ennusteen parantamiseen on varhainen diagnoosi, jolloin kasvain saatetaan vielä pystyä poistamaan kokonaan. NF1-potilaiden eliniän on raportoitu olevan noin 17 vuotta lyhyempi kuin vertailuväestöllä, ja MPNST aiheuttaakin suurimman osan ennenaikaisista kuolemista (38, 39). NF1-potilaiden riski sairastua eräisiin yleisiin syöpiin on myös lievästi suurentunut (40).

**Lopuksi**

Neurofibromatoosi on monimuotoinen harvinainen sairaus, ja erikoissairaanhoidossa potilaat hajaantuvat eri erikoisaloille. Jokaisen erikoisalan hoitaessa oman kokemuksensa asioita kokonaiskuva potilaan sairastamasta monielinsyndroomasta voi jäädä syntymättä. Potilaiden tulisivatkin kehittyä oman sairautensa asiantuntijoiksi, jotta he voisivat välittää tietoa erikoisalojen yli sekä perusterveydenhuollon ja erikoissairaanhoidon välillä. Vertaistukea on mahdollista saada Suomen Neurofibromatoosiyhdistyksen kautta ([www.snf.fi](http://www.snf.fi)). Yhdistys on ollut aktiivisesti laatimassa internetistäkin saatavia suomenkielisiä potilasoppaita sekä aikuisille että lapsille. ■

**SIRKKU PELTONEN, dosentti, erikoislääkäri, kliininen opettaja**  
Turun yliopisto ja Tyksin ihotautiklinikka  
PL 52, 20521 Turku

**MINNA PÖYHÖNEN, dosentti, erikoislääkäri, osastonylilääkäri**  
HUSLAB, kliinisen genetiikan yksikkö ja Helsingin yliopiston lääketieteellisen genetiikan osasto  
PL 160, 00029 HUS

**HANNELE KOILLINEN, erikoislääkäri**  
HUSLAB, kliinisen genetiikan yksikkö  
PL 160, 00029 HUS

**LEENA VALANNE, dosentti, erikoislääkäri, ylilääkäri**  
Meilahden sairaalan röntgenosasto  
Haartmaninkatu 4  
PL 340, 00029 HUS

**JUHA PELTONEN, professori**  
Turun yliopisto, solubiologia ja anatomia  
Kiinamyllynkatu 10, 20520 Turku

**SIDONNAISUUDET**

Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia

## KIRJALLISUUTTA

1. Cawthon RM, Weiss R, Xu GF, ym. A major segment of the neurofibromatosis type 1 gene: cDNA sequence, genomic structure, and point mutations. *Cell* 1990;62:193–201.
2. Wallace MR, Marchuk DA, Andersen LB, ym. Type 1 neurofibromatosis gene: identification of a large transcript disrupted in three NF1 patients. *Science* 1990;249:181–6.
3. Xu GF, Lin B, Tanaka K, ym. The catalytic domain of the neurofibromatosis type 1 gene product stimulates ras GTPase and complements ira mutants of *S. cerevisiae*. *Cell* 1990;63:835–41.
4. Rauen KA, Schoyer L, McCormick F, ym. Proceedings from the 2009 genetic syndromes of the Ras/MAPK pathway: from bedside to bench and back. *Am J Med Genet A* 2010;152A:4–24.
5. Pöyhönen M, Kytölä S, Leisti J. Epidemiology of neurofibromatosis type 1 (NF1) in Northern Finland. *J Med Genet* 2000;37:632–6.
6. Stumpf DA, Alksne JF, Annegers JF, ym. Neurofibromatosis conference genetic development national institutes of health consensus development conference. *Arch Neurol* 1988;45:575–8.
7. Peltonen S, Pöyhönen M. Clinical diagnosis and atypical forms of NF1. Kirjassa: Upadhyaya M, Cooper D, toim. Neurofibromatosis Type 1: Molecular and Cellular Biology. Berlin Heidelberg: Springer 2012, s. 17–30.
8. DeBella K, Szudek J, Friedman JM. Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics* 2000;105:608–14.
9. Friedman JM, Birch PH. Type 1 neurofibromatosis: a descriptive analysis of the disorder in 1,728 patients. *Am J Med Genet* 1997;70:138–43.
10. Shah KN. The diagnostic and clinical significance of café-au-lait macules. *Pediatr Clin North Am* 2010;57:1131–53.
11. Listerick R, Ferner RE, Liu GT, Gutmann DH. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis-1: controversies and recommendations. *Ann Neurol* 2007;61:189–98.
12. Listerick R, Ferner RE, Piersall L, ym. Late-onset optic pathway tumors in children with neurofibromatosis 1. *Neurology* 2004;63:1944–6.
13. Cnossen MH, Stam EN, Cooman LC, ym. Endocrinologic disorders and optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis type 1. *Pediatrics* 1997;100:667–70.
14. Cassiman C, Legius E, Spileers W, Casteels I. Ophthalmological assessment of children with neurofibromatosis type 1. *Eur J Pediatr* 2013;172:1327–33.
15. DeBella K, Poskitt K, Szudek J, Friedman JM. Use of “unidentified bright objects” on brain MRI for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Neurology* 2000;55:1067–8.
16. Messiaen LM, Callens T, Mortier G, ym. Exhaustive mutation analysis of the NF1 gene allows identification of 95% of mutations and reveals a high frequency of unusual splicing defects. *Hum Mutat* 2000;15:541–55.
17. Brems H, Chmara M, Sahbatou M, ym. Germline loss-of-function mutations in SPRED1 cause a neurofibromatosis 1-like phenotype. *Nat Genet* 2007;39:1120–6.
18. Pasmant E, Sabbagh A, Spurlock G, ym. NF1 microdeletions in neurofibromatosis type 1: from genotype to phenotype. *Hum Mutat* 2010;31:E1506–18.
19. Mautner VF, Kluwe L, Friedrich RE, ym. Clinical characterisation of 29 neurofibromatosis type-1 patients with molecularly ascertained 1.4 Mb type-1 NF1 deletions. *J Med Genet* 2010;47:623–30.
20. Peltonen J, Jaakkola S, Lebowohl M, ym. Cellular differentiation and expression of matrix genes in type 1 neurofibromatosis. *Lab Invest* 1988;59:760–71.
21. Peltonen J, Jouhilahti EM, Peltonen S. Molecular and cellular basis of human cutaneous neurofibromas and their development. Kirjassa: Upadhyaya M, Cooper D, toim. Neurofibromatosis Type 1: Molecular and Cellular Biology. Berlin Heidelberg: Springer 2012, s. 393–403.
22. Jouhilahti EM, Peltonen S, Heape AM, Peltonen J. The pathoetiology of neurofibromatosis 1. *Am J Pathol* 2011;178:1932–9.
23. Nguyen R, Kluwe L, Fuensterer C, ym. Plexiform neurofibromas in children with neurofibromatosis type 1: frequency and associated clinical deficits. *J Pediatr* 2011;159:652–5.
24. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, ym. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2007;44:81–8.
25. Hyman SL, Shores A, North KN. The nature and frequency of cognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1. *Neurology* 2005;65:1037–44.
26. Lorenzo J, Barton B, Acosta MT, North K. Mental, motor, and language development of toddlers with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr* 2011;158:660–5.
27. Lorenzo J, Barton B, Arnold SS, North KN. Cognitive features that distinguish preschool-age children with neurofibromatosis type 1 from their peers: a matched case-control study. *J Pediatr* 2013;163:1479–83.
28. Hyman SL, Shores A, North KN. Learning disabilities in children with neurofibromatosis type 1: subtypes, cognitive profile, and attention-deficit-hyperactivity disorder. *Dev Med Child Neurol* 2006;48:973–7.
29. Alivuotila L, Hakokari J, Visnapuu V, ym. Speech characteristics in neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet A* 2010;152A:42–51.
30. Jouhilahti EM, Visnapuu V, Soukka T, ym. Oral soft tissue alterations in patients with neurofibromatosis. *Clin Oral Investig* 2012;16:551–8.
31. Visnapuu V, Peltonen S, Tammissalo T, ym. Radiographical findings in the jaws of NF1 patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2012;70:1351–7.
32. Kuorilehto T, Pöyhönen M, Bloigu R, ym. Decreased bone mineral density and content in neurofibromatosis type 1: lowest local values are located in the load-carrying parts of the body. *Osteoporos Int* 2005;16:928–36.
33. Heervä E, Leinonen P, Kuorilehto T, ym. Neurofibromatosis 1-related osteopenia often progresses to osteoporosis in 12 years. *Calcif Tissue Int* 2013;92:23–7.
34. Heervä E, Koffert A, Jokinen E, ym. A controlled register-based study of 460 neurofibromatosis 1 patients: increased fracture risk in children and adults over 41 years of age. *J Bone Miner Res* 2012;27:2333–7.
35. Elefteriou F, Kolarczyk M, Schindeler A, ym. Skeletal abnormalities in neurofibromatosis type 1: approaches to therapeutic options. *Am J Med Genet A* 2009;149A:2327–38.
36. Evans DG, Baser ME, McGaughan J, ym. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2002;39:311–4.
37. Evans DG, Huson SM, Birch JM. Malignant peripheral nerve sheath tumours in inherited disease. *Clin Sarcoma Res* 2012;2:17.
38. Zöllner M, Rembeck B, Akesson HO, Angervall L. Life expectancy, mortality and prognostic factors in neurofibromatosis type 1: a twelve-year follow-up of an epidemiological study in Göteborg, Sweden. *Acta Derm Venereol* 1995;75:136–40.
39. Wilding A, Ingham SL, Lalloo F, ym. Life expectancy in hereditary cancer predisposing diseases: an observational study. *J Med Genet* 2012;49:264–9.
40. Seminog OO, Goldacre MJ. Risk of benign tumours of nervous system, and of malignant neoplasms, in people with neurofibromatosis: population-based record-linkage study. *Br J Cancer* 2013;108:193–8.

## Summary

### How to recognize neurofibromatosis?

Neurofibromatosis 1 is a hereditary symptom predisposing to cancer, affecting some 1,500 Finnish people. This systemic disease is most commonly detected through cutaneous findings. Although the cutaneous symptoms are harmless, they impair the patients' quality of life. The disease is, however, insidious, as the complications often become manifested from unexpected organ systems. For example cancers originally from nervous systems and severe bone lesions require rapid diagnosis and treatment. The healthcare personnel should thus be aware of the diagnosis of NF syndrome, and the patients should have sufficient knowledge of their disease.