

Kasuistik

Ugeskr Læger 2020;183:V00620426

Autismespektrumforstyrrelser ved neurofibromatose type 1

Erica Ydedahl-Jensen, Stefan Lock Jensen & Janne Walløe Vilmar

Børne- og Ungdomspsykiatrisk Klinik Roskilde, Region Sjælland

Ugeskr Læger 2021;183:V06200426

Neurofibromatose type 1 (NF1) er en autosomal dominant nedarvet neuroudviklings sygdom, som rammer en ud af 3.000 nyfødte, hvor der ses hudforandringer i form af café au lait-pletter, tendens til dannelse af knuder, kognitive vanskeligheder samt associeret attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) og autismespektrumforstyrrelser (ASD).

Prævalensen for ASD er større hos børn med NF1 end hos børn, der ikke har NF1 (21-40% vs. 1% [1]), og vi vil undersøge, hvorvidt ASD i de to grupper adskiller sig fænotypisk. Ved søgning i PubMed d. 20/4 2020 på *neurofibromatosis type 1* og *autism* fremkom 88 hits, hvoraf 40 omhandlede emnet. Kun i tre tidligere studier, som omhandler patienter med NF1 og diagnosticeret ASD frem for symptomer på ASD, har man også inkluderet en for emnet relevant kontrolgruppe (patienter med idiopatisk ASD) og relevant outcome (autismesymptomer) [1-3]. PRISMA-diagram kan rekvireres fra førsteforfatteren.

Studierne viser, at signifikant færre børn med ASD og NF1 end børn med idiopatisk ASD har vanskeligt ved at bruge og forstå nonverbal kommunikation (DSM-IV-TR kriterium 1a) [2], men at de autistiske symptomer hos børnene med NF1 primært er af socialkommunikativ karakter, hvorimod der ses mindre stereotyp og repetitiv adfærd [1, 3]. Herudover ses der relativt bedre øjenkontakt og bedre sproglige evner hos børnene med NF1 og ASD end hos børnene med idiopatisk ASD [1].

SYGEHISTORIE

I en klinik med 1.589 patienter under udredning og i behandling for børne- og ungdomspsykiatriske lidelser som bl.a. autisme, ADHD, angst og psykose har vi tre patienter med NF1, heraf en patient med NF1, infantil autisme og ADHD.

Som 12-årig blev hun udredt børnepsykiatrisk, hvor man fandt, at hun havde vanskeligheder med gensidig social kontakt og kommunikation, svingende kvalitet af øjenkontakt, begrænsninger i

legeevne og ikkealderssvarende interesser. Der fandtes tydelige eksekutive og opmærksomhedsmæssige vanskeligheder. Intelligenstesten viste normalbegavelse med IQ i den nederste del af normalområdet (88) med forventelige dyk i den kognitive profil i de funktioner, som ADHD udfordrer, herunder sproglig indlæring. Patienten havde kun haft få somatiske manifestationer af NF1, herunder café au lait-pletter.

DISKUSSION

Flere syndromer med mutationer i RAS/mitogenactivated protein kinase (Ras/MAPK)-signalvejen som NF1, f.eks. Noonans syndrom, Costellos syndrom og cardio-facio-cutaneous syndrom, er korreleret med øget autismespektrumrelateret symptomatologi [4]. Signaleringen gennem Ras/MAPK-signalveje er nødvendig for cellers cyklus, vækst og differentiering, og ved NF1 ses en hyperaktivering af signalvejen. Det undersøges fortsat, hvordan dysreguleringen af signalvejen leder til en medfødt sårbarhed for ASD. Hos patienter med NF1 ses både en øget forekomst af personer med ASD-træk, og en øget prævalens af ASD ift. baggrundsbefolkningen.

Evidensen er yderst sparsom, men tyder på, at fænotypen for autisme ved NF1 adskiller sig fra idiopatisk autisme ved mindre stereotyp og repetitiv adfærd [1, 3]. Patienten i sygehistorien var i overensstemmelse hermed præget af socialkommunikative vanskeligheder.

Hvis ASD ved syndromer er forskellig fra idiopatisk ASD, vil det være hensigtsmæssigt at skabe diagnostiske subgrupper ved ASD på anden baggrund end symptomer og f.eks. tilføje sekundær autisme/syndromautisme. ASD ved NF1 ser ud til at blive diagnosticeret senere end idiopatisk ASD [2, 3], og en ny underdiagnose kunne øge opmærksomheden på autistiske symptomer ved syndromer, som ellers kan være i risiko for at blive overset pga. anderledes symptompræsentation [1], mulig senere symptomdebut [3], overskyggende medicinske problemstillinger [4] og risiko for, at vanskelighederne ses som en del af sygdomsbilledet ved NF1 frem for komorbiditet.

Ved NF1 ses der ligesom ved patienten i sygehistorien kognitive vanskeligheder, herunder især nedsat eksekutiv funktion (planlægning, fleksibilitet og impuls kontrol), opmærksomhedsvanskeligheder og reduktion i IQ-point til omkring 90. Der er forskningsmæssigt belæg for at forstå den generelle sænkede intelligens som primært hidrørende de kognitive dysfunktioner, og klinisk vil der være belæg for at udrede for ADHD og afdække de eksekutive vanskeligheders karakter hos det enkelte barn, da disse klinisk kan have autismelignende træk [5].

Denne sygehistorie kan bruges til at øge opmærksomheden på et muligt behov for børne- og ungdomspsykiatrisk inddragelse ved børn og unge med syndromer – og vigtigheden af samarbejde på tværs af specialer. En standardiseret udredning vil være ønskværdig mhp. at opnå øget viden om differentialdiagnostik og de særlige behandlings- og støttebehov.

KORRESPONDANCE: Erica Ydedahl-Jensen. E-mail: erica_ramstad@hotmail.com

ANTAGET: 10. november 2020

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 1. februar 2021

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

REFERENCER: Findes i artiklen publiceret på Ugeskriftet.dk

SUMMARY

Autism spectrum disorders in neurofibromatosis type 1

Erica Ydedahl-Jensen, Stefan Lock Jensen & Janne Walløe Vilmar

Ugeskr Læger 2021;183:V06200426

This case report describes a 12-year-old girl with neurofibromatosis type 1 (NF1), infantile autism, attention deficit hyperactivity disorder, executive difficulties and an IQ of 88. Her symptoms of autism being primarily of social communicative character seemed to be characteristic for patients with NF1 and autism spectrum disorders (ASD) compared to non-syndrome patients with ASD. Furthermore, her cognitive difficulties, including executive difficulties, attentional problems and an IQ-point reduction of ten, were very characteristic for NF1. There is a risk of overlapping symptoms, and the need for a thorough psychiatric examination is of great importance.

LITTERATUR

1. Garg S, Plasschaert E, Descheemaeker MJ et al. Autism spectrum disorder profile in neurofibromatosis type 1. *J Autism Dev Disord* 2015;45:1649-57.
2. Bilder DA, Bakian AV, Stevenson DA et al. Brief report: the prevalence of neurofibromatosis type 1 among children with autism spectrum disorder identified by the Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network. *J Autism Dev Disord* 2016;46:3369-76.
3. Plasschaert E, Descheemaeker MJ, Van Eylen L et al. Prevalence of autism spectrum disorder symptoms in children with neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2015;168:72-80.
4. Chisholm AK, Anderson VA, Pride NA et al. Social function and autism spectrum disorder in children and adults with neurofibromatosis type 1: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychol Rev* 2018;28:317-40.
5. Potter BS, Mendoza L. Cognitive issues experienced by individuals living with neurofibromatosis. <https://www.intechopen.com/books/neurofibromatosis-current-trends-and-future-directions/cognitive-issues-experienced-by-individuals-living-with-neurofibromatosis> (13. maj 2020).