

# Neurofibromatose type 2.

## **Wat is NF?**

NF, neurofibromatose, is een ziekte die zich kenmerkt door afwijkingen in het zenuwstelsel, de huid, de beenderen en vaak ook andere weefsels.

De meest opvallende symptomen zijn het voorkomen van meerdere, goedaardige, tumoren die zacht aanvoelen, (neurofibromen) en pigmentvlekken op de huid (café-au-lait-vlekken).

De meest voorkomende vorm van NF is NF1, vroeger ook wel ziekte van Von Recklinghausen genoemd.

De tweede vorm van NF, NF 2 of akoestische NF.

Slechts 5 à 10 % van de patiënten met NF hebben NF2.

Het hoofdkenmerk van NF2 is het voorkomen van tumoren op beide gehoorzenuwen, de nervu acustici, vandaar de naam bilaterale akoestische NF.

NF2 wordt veroorzaakt door één enkel afwijkend gen op chromosoom 22.

NF2 is een dominant erfelijke aandoening die in de helft van de gevallen geërfd wordt via een van de ouders, in de andere helft van de gevallen veroorzaakt wordt door spontane mutatie.

NF1 komt voor bij 1:3500 mensen, NF2 is veel zeldzamer en treft slechts 1:50.000 mensen. Wij beperken ons in dit document tot NF2.

Meer informatie over NF1 kan u downloaden via [www.nfinfo.nl](http://www.nfinfo.nl).

## **Wat is NF2 of Akoestische Neurofibromatose**

Dat NF2, of Bilateraal Akoestische Neurofibromatose zeldzamer is dan NF1, is maar een kleine troost voor NF2-patiënten, omdat NF2 soms heel wat meer last veroorzaakt.

NF2 wordt veroorzaakt door een fout in een enkelvoudig gen op chromosoom 22. De afwijking is altijd aangeboren, hoewel de kenmerken gewoonlijk pas later in het leven verschijnen. NF2 is een erfelijke ziekte, en vaak zijn verschillende leden uit eenzelfde familie aangetast.

Het is best mogelijk dat een jonge patiënt, die zelf nog geen noemenswaardige last heeft, gedurende jaren van dichtbij meemaakt hoe nauwe aanverwanten progressief doof worden en verschillende zware operaties moeten ondergaan. Hij kan als het ware voorzien wat hem in de toekomst waarschijnlijk te wachten staat. En voor heel wat patiënten is dat een verontrustende gedachte.

De eerste symptomen treden meestal op rond de leeftijd van 20 jaar. Maar het kan ook dat de patiënt reeds vóór de leeftijd van 15, of pas na zijn dertigste, de eerste tekenen van doofheid ervaart. Als een oor is aangetast kan net soms nog meer dan 10 jaar duren voor ook aan het andere oor problemen ontstaan.

Vaak worden die eerste tekenen van doofheid voorafgegaan door periodes van oorsuizingen in een of in beide oren, of door evenwichtsstoornissen, vooral in het donker of bij het lopen op oneffen grond.

Soms merkt men ook tekenen van verzwakking van de aangezichtsspieren, hoofdpijn, of gezichtsproblemen. Deze tekenen kunnen wijzen op de aanzet van een knobbeltje -een neurofibroom- dat bij net verder doorgroeien ernstige problemen zou kunnen veroorzaken.

Gezinsleden van een NF2 patiënt doen er best aan zo vlug mogelijk ook voor zichzelf om een duidelijke diagnose te vragen. Indien daaruit blijkt dat ze risicodragers zijn kunnen ze best regelmatig op controle gaan om eventueel groeiende problemen tijdig te onderkennen en indien mogelijk chirurgisch te laten verwijderen.

Die chirurgische ingrepen zijn noodzakelijk, want naarmate die later wordt uitgevoerd is het resultaat ook minder efficiënt. Het is dus echt wel noodzakelijk dat NF2-patiënten, ook als ze nog geen ernstige problemen hebben, van zeer nabij worden gevolgd.

Het is een goede zaak dat het NF2 gen in kaart is gebracht op chromosoom 22, en dat ook de samenstelling van het gen gekend is. Er wordt nu gezocht naar middelen om in de toekomst via eenvoudige bloedproef te bepalen of iemand het NF2 gen heeft geërfd lang vóór er signalen zijn die kunnen wijzen op de ontwikkeling van tumoren.

Het zal een enorme geruststelling voor hen die het gen niet hebben geërfd. Bij hen die het wél erfd laten die vroegtijdige diagnose toe om de patiënt nauwlettend te volgen.

De recente vorderingen in het wetenschappelijk onderzoek laten ook toe te hopen dat binnenkort een verklaring kan gevonden worden over waarom tumoren ontwikkelen en misschien ook hoe de ontwikkeling er van in de toekomst eventueel kan voorkomen worden.

Dit document wil een hulp zijn voor alle gezinnen met NF2. Het kan ook nuttig zijn voor huisartsen en andere artsen die weinig vertrouwd zijn met deze ziekte.

## **De karakteristieken van NF 2**

### **Belangrijkste kenmerk:**

Het meest kenmerkende symptoom van NF2 is de aanwezigheid van bilaterale (aan beide zijden) akoestische neurinomen. Dat zijn tumoren op de gehoorzenuw, akoestische zenuw genoemd, die boodschappen overbrengt van het oor naar de hersenen. De hersenen interpreteren de boodschappen zodat wij een klank "horen". De tumoren groeien rond die zenuw, drukken erop en leiden tot geleidelijk gehoorverlies.

Hoewel de fout op het gen vanaf de geboorte aanwezig is, veroorzaken de tumoren meestal geen symptomen gedurende de eerste 20 levensjaren. De tumoren kunnen aan beide zijden op een verschillend moment ontstaan en in verschillend tempo evolueren. Zo kunnen er aan de ene kant vroeger problemen optreden dan aan de andere kant.

### **Minder belangrijke kenmerken:**

**Café-au-lait:** vlekken en **perifere huidtumoren** komen bij veel mensen voor, ook zonder NF. Café-au-lait vlekken zijn niet ongewoon voor NF2 hoewel het er maar enkele kunnen zijn. Ze worden veroorzaakt door een toename van het huidpigment (melanine). Ze zijn vlak en hebben vaak een gladde ronde omtrek. Ze veroorzaken geen problemen en wijzen niet op huidkanker. Café-au-lait vlekken komen vaak voor bij mensen met NF1 en in mindere mate bij mensen met NF2.

Bij mensen met een NF2 familiegeschiedenis betekent de aanwezigheid van deze vlekken niet persé dat ze het gen geërfd hebben aangezien 10% van de bevolking 1 of 2 van die vlekken heeft, ook zonder NF. De groei van de tumoren bij NF2 is onvoorspelbaar. Meestal groeien ze traag en kunnen jarenlang minimale problemen geven. Soms kunnen ze dan weer leiden tot toenemende problemen in enkele weken. Kleine tumoren kunnen vaak verwijderd worden alvorens ze leiden tot enig ernstig probleem. Daarom is regelmatige controle noodzakelijk voor alle mensen met NF2.

**Cataracten:** dit zijn (wolkachtige) troebele vlekken in de ooglenzen. Bij NF2 zijn deze anders dan degene die voorkomen bij bejaarden en ze kunnen reeds op jonge leeftijd aanwezig zijn. Ze kunnen vastgesteld worden via grondig oogonderzoek. Zelden veroorzaken ze een betekenisvol gezichtsverlies maar ze kunnen helpen ontdekken dat een persoon het NF2 gen draagt. Soms moet een bril gedragen worden of moeten de cataracten operatief verwijderd worden.

### **Mogelijke complicaties:**

Spinale tumoren, andere goedaardige hersentumoren zoals meningiomen, en cataracten, zijn vaak de meest kwellende aspecten van de ziekte. Hersentumoren zijn haast altijd goedaardig maar kunnen problemen veroorzaken door hun positie en door het uitoefenen van druk op het brein. Aanhoudende hoofdpijn of ochtendhoofdpijn, veranderingen in gezichtsvermogen, problemen met evenwicht kunnen voorkomen. Het meest voorkomende gezwel is een meningioom dat ontstaat uit het hersenvlies, het weefsel dat de hersenen omringt en beschermt. Ze kunnen chirurgisch worden verwijderd, en indien men erin slaagt het volledig te verwijderen dan verdwijnen ook de symptomen.

**Spinale tumoren:** een tumor op het ruggenmerg of op een zenuw daar waar die de ruggengraat verlaat, kan een verandering veroorzaken in het gevoel, zoals tintelingen, gevoelsstoornissen, krachtverlies van arm of been, en pijn. Wanneer het ruggenmerg hoog in de nek of het verlengde merg is aangetast kunnen de symptomen ook gelaatszenuwen aantasten en problemen veroorzaken bij het sluiten van het oog, het kauwen van voedsel, lachen of praten. Meestal is slechts één zijde van het gezicht of één lidmaat aangetast.

**Huidtumoren:** dit zijn knobbeltjes die overal op de huid kunnen voorkomen. Zo'n knobbeltje bestaat uit het weefsel dat de zenuwen omringt, gelijkaardig aan de neurofibromen bij NF1. Het wijzen niet noodzakelijk op kanker maar als ze pijnlijk worden, snel groeien of in een of andere zin veranderen moeten ze door een specialist nagekeken worden.

Ze kunnen verwijderd worden wanneer ze problemen geven of omwille van esthetische redenen. Soms veroorzaakt een dieper liggend knobbeltje een zwelling die moeilijker te voelen is. Dit kan wijzen op een tumor van een diepere zenuw.

De NF2 diagnose wordt gesteld wanneer een persoon akoestische neurinomen heeft op de gehoorzenuwen van beide oren.

De diagnose wordt ook gesteld wanneer een persoon een ouder, kind, broer of zus heeft met NF2 plus een akoestisch neurinoom langs slechts één kant, of aan twee of meer van de volgende criteria voldoet: NF2 type cataract, NF2 type huidtumor of NF2 type hersen- of spinale tumor. Het akoestisch neurinoom wordt meestal vastgesteld door middel van een hersenscan.

Twee types scan kunnen daarvoor worden gebruikt:

- **Cat-scan:** het hoofd wordt in een grote koepel geplaatst en ondergaat x-stralen vanuit verschillende hoeken.
- **MRI of NMR-scan** (Magnetische Resonantie): bouwt een beeld op door middel van magnetische vibraties. Het geluid van de NMR is erg storend maar de resultaten zijn veel gedetailleerder dan bij een cat-scan.

Beide scans zijn veilig, ze veroorzaken geen pijn en vereisen geen verdoving.

Deze scans worden ook gebruikt om hersen- en spinale tumoren te detecteren.

Gewoonlijk is gedetailleerd gehooronderzoek nodig alvorens men een scan test ondergaat. Deze testen meten de signalen die het oor verlaten (BAEP) via de gehoorzenuw naar het verlengde van de gehoorbeentjes en de bekwaamheid om zachte geluiden te horen op verschillende toonhoogte.

Deze onderzoeken vergen vaak een hele voor- of namiddag.

Men moet kleine draadjes aanbrengen op de schedelhuid. Deze tests zijn niet pijnlijk maar moeten door experts worden uitgevoerd en zijn niet in elk ziekenhuis beschikbaar. Het zijn zeer gevoelige tests en ze kunnen akoestische neurinomen ontdekken lang voor ze symptomen produceren.

## **De behandeling**

Vroege diagnose van een akoestisch neurinoom biedt de beste kansen voor succesvolle behandeling met weinig problemen. Neurochirurgen en neurologen zullen elk individu informeren over de beste behandeling voor hem persoonlijk op basis van zijn fysisch onderzoek en speciale tests. De behandeling zal afhangen van de omvang van de tumoren, hoe snel ze groeien, het gehoorverlies in elk oor afzonderlijk en, zeer belangrijk, de psychologische en sociale behoeften van de patiënt.

Soms gaat het om kleine tumoren die geen last veroorzaken. Dan is het vaak beter gewoon af te wachten en een chirurgische ingreep uit te stellen tot die echt nodig wordt. Als de tumor snel groeit, of de symptomen echt hinderen bij de dagelijkse bezigheden moet er echter wel ingegrepen worden. Bij elke ingreep is er steeds weer gevaar dat men bij het verwijderen van de tumor schade veroorzaakt aan de gelaatszenuw. Het kan ook dat een tumor die op de scan klein en gemakkelijk te verwijderen lijkt, in werkelijkheid groter is dan men vermoedde en dus moeilijk te verwijderen is, of dat hij in de gehoorzenuw is doorgedrongen en niet kan verwijderd worden zonder deze te beschadigen. Soms is gedeeltelijk verwijderen de beste optie gezien dit de druk op de zenuw kan verminderen zonder verdere schade te veroorzaken. Toch geven de meeste ingrepen goede resultaten. Niet ingrijpen kan trouwens tot nog grotere problemen leiden. Er is geen pasklare oplossing voorhanden en de behandelende arts moet bij elke klacht eventuele resultaten en risico's samen met de patiënt zorgvuldig overwegen.

Een andere optie is de tumor te verschrompelen met x-stralen. De mogelijkheid van andere behandelingen zoals bv. Laser stralen geven steeds betere resultaten en worden steeds vaker toegepast.

## **De erfelijkheid van NF2**

De oorzaak van NF2 ligt bij één enkel mutant of gewijzigd gen, op chromosoom 22. De aandoening is autosomaal dominant, bij elke nieuwe zwangerschap is er dus één kans op twee dat de aangetaste ouder het zieke gen zal doorgeven. Men weet echter nog niet exact hoe het mutante gen tumoren veroorzaakt. Bij 90% van de personen die het afwijkend gen dragen, ontwikkelen zich bilaterale akoestische neurinomen.

Mensen met NF2 kunnen het afwijkende gen geërfd hebben van een van hun ouders met deze ziekte of het kan het resultaat zijn van een nieuwe mutatie. Dit is een wijziging in het gen wanneer of de eicel of de spermacel wordt gemaakt. Spontane mutatie gebeurt volledig buiten onze controle en kan niet beïnvloedt worden door wat de ouder doet of niet doet voor of tijdens de zwangerschap.

Men vertoont meestal geen tekenen van NF2 vóór de puberteit of zelfs later, maar bijna iedereen die het gen erfde zal voor zijn dertigste tekenen van verzwakt gehoor vertonen. Wanneer men op 30 jaar een normale scan heeft is het onwaarschijnlijk dat men het gen erfde. Wanneer het gen niet aanwezig is kan het ook niet op de kinderen worden overgedragen.

### **De perspectieven**

Wetenschappers hebben het NF2-gen nu gelokaliseerd op chromosoom 22. Net als bij NF1 zal het in de nabije toekomst wellicht mogelijk zijn de NF2-diagnose te stellen via een bloedproef of via een test tijdens de zwangerschap. Maar ook dan zal het nog niet mogelijk zijn te voorspellen hoe ernstig een individu zal aangetast zijn. Momenteel wordt er intensief onderzoek om het NF2-gen volledig te begrijpen en eventueel een manier te vinden om haar activiteit te controleren. Zodra de wetenschap hier meer doorzicht in krijgt bestaat ook de kans op meer efficiënte behandeling of, wie weet, op het voorkomen van de ziekte.

### **De sociale gevolgen van NF**

Alle toestanden die tumoren veroorzaken die tot doofheid kunnen leiden zullen waarschijnlijk aanleiding geven tot emotionele problemen. Er kan geen enkel teken zijn van NF2 tot in de late tienerjaren of zelfs de twintiger jaren.

Het is belangrijk dat alle risicopersonen een specialist opzoeken die eventueel via een DNA test de diagnose kan vaststellen of uitsluiten. De tests uitstellen kan serieuze problemen veroorzaken omdat aanwezige tumoren ongezien kunnen blijven tot ze te groot zijn om behandeld te worden.

Het is echt wel aan te raden nieuwe problemen of symptomen te signaleren aan de behandelende arts. Er kunnen bijvoorbeeld moeilijkheden ontstaan met de communicatie en het kan nuttig zijn te leren liplezen of de gebarentaal te leren. Het is ook nuttig contact te zoeken met mensen in dezelfde situatie en uit hun ervaringen te leren.