

## Familiaire Schwannomatose

---

De laatste jaren zijn er in de medische vakbladen patiënten met meervoudige Schwannomen, beschreven en die geen andere kenmerken van NF1 of NF2 hadden. Vaak werden deze gezwellen ontdekt na klachten van pijn, die begon na een verwonding. Schwannomen kunnen uitval of prikkeling van zenuwen veroorzaken. Verlamming van spieren of gevoelsstoornissen en pijn kunnen de gevolgen zijn.

De neuroloog kan door gericht onderzoek vaak een gezwel vinden, dat dan door de chirurg kan worden verwijderd. Bij microscopisch onderzoek door de patholoog wordt er een schwannoom gezien. Soms kunnen in de familie van een patiënt met Schwannomatose ook deze gezwellen worden aangetroffen. Bijna nooit gaat het samen met de uitingen van NF1 of NF2 (**zie Tabel 1 en 2**). Het is dus een afzonderlijk ziektebeeld. Door middel van familieonderzoek is vastgesteld dat er een verandering ofwel mutatie is in een gen op chromosoom 22. Bij NF2 is er ook een mutatie in een gen op chromosoom 22, maar dit blijkt een ander gen te zijn als bij Schwannomatose, maar dat wel erbij in de buurt ligt.

**Tabel 1**

### Neurofibromatose 1

Twee of meer van de volgende verschijnselen:

- 6 of meer café au lait vlekken met diam > 0,5 cm vooraf aan puberteit of > 1,5 cm erna
- 2 of meer neurofibromen of tenminste een plexiform
- Sproeten in oksels of liezen
- Opticus glioom
- 2 of meer hamartomen van de iris (Lisch noduli)
- Specifieke botafwijking: dysplasie sfenoid, dysplasie cortex lange pijpbeenderen
- Eerste graads familielid met NF1

**Tabel 2**

| Neurofibromatose 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <p><b>NF2 diagnose zeker:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dubbelzijdig vestibulaire schwannomen of 1ste graads familielid met NF2 en</li> <li>• Eenzijdig vestibulair schwannoom bij leeftijd &lt; 30 jaar of 2 van de volgende verschijnselen:<br/>Meningioom, glioom, schwannoom, cataract op jeugdige leeftijd</li> </ul> <p><b>Mogelijk NF2:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eenzijdig vestibulair schwannoom leeftijd &lt; 30 met een van de volgende verschijnselen<br/>Meningioom, glioom, schwannoom, juveniel cataract</li> </ul> <p>òf</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• twee of meer meningiomen met een eenzijdig vestibulair schwannoom &lt; 30 jaar met een van de volgende verschijnselen glioom, schwannoom, cataract op jeugdige leeftijd</li> </ul> |  |

Schwannomen zijn meestal goedaardige tumoren, die voorkomen zowel bij mensen met NF2 als bij mensen met Schwannomatose. Schwannomatose is een aandoening, die behoort tot de groep ziekten, die neurofibromatosen (NF) wordt genoemd.

De aandoening Schwannomatose is pas kortgeleden, in 1991 in Japan voor het eerst, beschreven. Er komen meervoudige ofwel 'multipеле' schwannomen bij voor die onder de huid zijn gelegen en van zenuwen uitgaan. Ze kunnen ook uitgaan van zenuwen in het ruggenmerg of in de hersenen. Ze kunnen dus neurologische complicaties geven. Schwannomatose is een zeldzame aandoening, die voorkomt bij ongeveer 2 tot 3 per 100.000 mensen (350 tot 400 patiënten in Nederland). We kennen een sporadische, waarbij geen familieleden zijn aangedaan, en een familiale vorm. De familiale of erfelijke vorm is heel zeldzaam voorkomend (**zie Tabel 3**).

**Tabel 3**

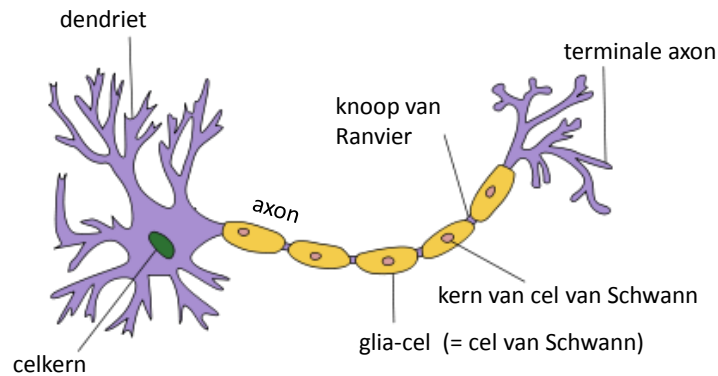
### schwannomen en Schwannomatose

Aantal patiënten in Nederland met:

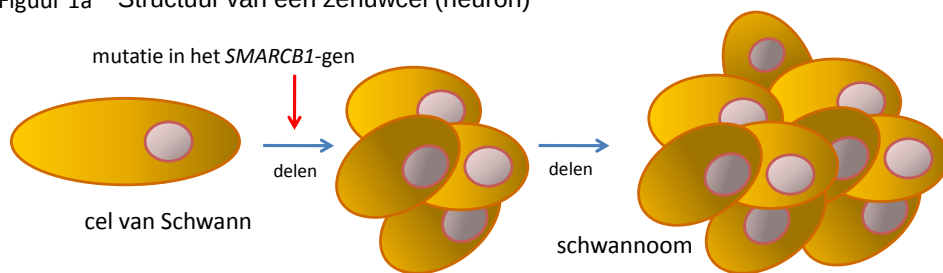
|                                     | ongeveer |
|-------------------------------------|----------|
| • één schwannoom                    | 4000     |
| • dubbelzijdige schwannomen bij NF2 | 180      |
| • Schwannomatose zonder NF2         | 165      |
| • familiale Schwannomatose          | 40       |

### De cel van Schwann

Schwann cellen zijn glia-cellen ofwel steuncellen die zenuwen bedekken en omhullen (**zie Fig. 1a**). Ze bevatten myeline. Myeline is een eiwit dat zenuwen isoleert van de omgeving waardoor de geleidingssnelheid van een prikkel door die zenuw toeneemt. Als een Schwann cel gaat delen, vormt het een gezwel en we noemen het een schwannoom. Ze zijn eigenlijk goedaardig, maar als ze op de zenuw gaan drukken, kunnen ze chronische pijn veroorzaken. Ook kan uitval van een zenuw optreden. De enige behandeling van schwannomen is ze chirurgisch te verwijderen.



Figuur 1a Structuur van een zenuwcel (neuron)



Figuur 1b Het ontstaan van een schwannoom

### **Het gen dat verantwoordelijk is voor het ontstaan van Schwannomatose**

Het gen heet het *SMARCB1* gen en dit staat voor SWI/SNF gerelateerd, Matrix geassocieerd, Actine-afhankelijke Regelaar van Chromatine, subfamilie B, lid 1. Het is een complexe naam. Het is dan ook een bijzonder gen, omdat het eiwit dat ervan is afgeleid meer dan één functie in de cel heeft. Het *SMARCB1*-eiwit is betrokken bij het aflezen van het DNA van een gen en het is tevens gebonden aan actine en dus de structuur binnenin de cel.

Actine is een eiwit dat behoort tot het 'skelet' van een cel. Actine neemt deel in veel taken van de cel: het houdt de vorm van de cel in stand, het heeft een taak bij celdeling, het is betrokken bij de verplaatsing van onderdelen in de cel (b.v. mitochondrien), het zorgt voor celbeweging en het verplaatsen van de cel. Het onderhoudt het contact met andere cellen en het heeft een rol bij afweer na een aanval van buitenaf bv. door een bacterie of virus.

Het *SMARCB1*-eiwit is een tumor-suppressor eiwit. Het onderdrukt celdeling. Het gen komt tot uiting in de cellen van Schwann. Als door een mutatie in het gen de functie van het eiwit verloren is, gaat de cel van Schwann delen en ontstaat er een schwannoom (zie Fig. 1b). Bij de erfelijke vorm is de mutatie in alle cellen van het lichaam aanwezig. Bij de sporadische vorm kan de mutatie in alle cellen aanwezig zijn, maar vaak is deze alleen in een beperkt aantal cellen en in de schwannomen terug te vinden.

## Kenmerken van Schwannomatose (zie Tabel 4)

**Tabel 4**

### Familiaire Schwannomatose

Kenmerken:

- multiple schwannomen
- niet vestibulair: geen NF2
- niet in de huid
- chronische pijn
- niet kwaadaardig
- mutaties in het SMARCB1 gen op chromosoom 22
- zowel bij sporadische als familiale vorm
- gen ligt vlak bij het NF2 gen

Veel van de kenmerken van Schwannomatose overlappen met de kenmerken van NF2 (zie Tabel 2).

Bij Schwannomatose:

- komen Schwannomen voor en geen neurofibromen. Neurofibromen zijn een kenmerk van neurofibromatose Type 1 (**NF1, zie tabel 1**).
- Multiple schwannomen komen in het gehele lichaam voor of soms alleen in een speciaal gebied
- De schwannomen ontwikkelen zich uit zenuwen in het hoofd, het ruggenmerg en/of zenuwen onder de huid, maar niet in de huid.
- Ze veroorzaken chronische pijn, tintelen, spierzwakte en soms uitval van zenuwen.
- Ongeveer 1/3 van de patiënten heeft 'segmentale' schwannomen, hetgeen betekent dat de schwannomen tot een gedeelte van het lichaam zijn beperkt, zoals een arm, been of het ruggenmerg.
- Er zijn verschillende gevallen bekend waarin mensen met schwannomatose een vestibulaire schwannoom (acoustisch neuroom) hebben ontwikkeld. Een acoustisch neuroom is een schwannoom van de vestibulaire zenuw in de hersenen. Deze zenuw is betrokken bij het gehoor. Dus patiënten met een vestibulair schwannoom ervaren gehoorverlies tot aan doofheid toe. Echter in tegenstelling tot NF2 zijn deze vestibulaire schwannomen altijd eenzijdig. Ook komen ze nooit op jonge leeftijd voor.

- Patiënten met Schwannomatose hebben geen problemen met leren zoals patiënten met NF1 kunnen hebben.
- De symptomen komen soms tot uiting als er hormonale veranderingen zijn zoals in de puberteit of tijdens de zwangerschap.

Voorwaarden waaraan moet worden voldaan om de diagnose Schwannomatose met zekerheid vast te stellen (Criteria voor diagnose):

- Twee of meer schwannomen, die onder de huid zijn gelegen (niet in de huid zoals neurofibromen bij NF1)
- Meestal geen vestibulaire schwannomen zoals bij NF2
- Er wordt geen kenmerkende NF2 verandering (mutatie) in het DNA gevonden, maar er is meestal een mutatie in het *SMARCB1*-gen

òf

- er is een pathologisch-bevestigd niet-vestibulair schwannoom plus een eerste graads familielid die een schwannomatose heeft

### **Behandeling van Schwannomatose**

- Patiënten met Schwannomatose betreffen ongeveer 2.4% tot 5% van alle patiënten die voor een schwannoom worden geopereerd.
- In sommige gebieden van het lichaam kunnen schwannomen klein zijn en moeilijk te lokaliseren. Echografie tijdens de operatie is een waardevolle methode om deze kleine gezwellen op te sporen. Hierdoor kan de tijd van de operatie worden verkort en het risico van beschadiging van normaal weefsel worden beperkt.
- Het is zinvol om schwannomen operatief te verwijderen. De pijn verdwijnt meestal door de operatie. Soms blijft er pijn bestaan en worden andere zenuwen door de operatie beschadigd.
- Soms ontwikkelt zich na de operatie een nieuw gezwel op dezelfde plaats.
- Als er niet geopereerd kan worden, is wel behandeling van de pijn gewenst. Schwannomatose kan soms veel pijn veroorzaken, die moeilijk te behandelen is.
- Er zijn op dit moment nog geen medicijnen beschikbaar, die de gezwellen bij Schwannomatose kunnen tegengaan.
- Gamma-knife chirurgie is een nieuwe methode van behandelen die voor schwannomen in het hoofd kan worden gebruikt om de tumor te verkleinen, maar er is geen garantie op succes. Het hoofd moet gedurende de behandeling geruime tijd in een standaard (frame) worden vastgezet.
- Recent zijn er vorderingen gemaakt met het zogenaamde Cyber-knife. Dit is een door een robotarmgestuurde stralenbron, die geschikt is voor behandeling van schwannomen. Het hoofd hoeft hierbij niet te worden vastgezet en de kans op effectieve behandeling is zeer groot.

- Schwannomen zijn bijna altijd goedaardig. Daarom zullen veel dokters terughoudend zijn om te opereren. Ze zullen geneigd zijn om een operatie uit te stellen. Ze willen dan wel goed periodiek controleren om te zien of er geen groei optreedt. Schwannomatose patiënten hebben meervoudige gezwellen en het risico van steeds opereren kan groter zijn dan de voordelen.

**Een bijdrage van Prof. Dr. K. Lips uit de Nieuwsflits van 2010 nummer 2**