

Nevrofibromatose type 2 og auditorisk hjernestammeimplantat

Sammendrag

Bakgrunn. Nevrofibromatose type 2 er en sjelden og alvorlig, arvelig svulstsykdom som skyldes mutasjon i et tumorsuppressorgen. Vi vil med denne artikkelen gi en oversikt over lidelsen og omtale behandling med auditorisk hjernestammeimplantat.

Materiale og metode. Denne oversikten er basert på forfatterne egne erfaringer med sykdommen og litteratur fremskaffet ved ikke-systematiske søk i PubMed.

Resultater. Nevrofibromatose type 2 skyldes bortfall av normal funksjon til tumorsuppressorproteinet merlin. Normalt merlin undertrykker celledeling og celledeling. Det kliniske bildet domineres av neurologiske symptomer og tegn som skyldes utvikling av multiple svulster, hovedsakelig schwannomer og meningeomer. Bilateralt vestibularisschwannom er patognomonisk for sykdommen. Progredierende hørselstap er vanligste symptom ved debut i voksen alder. Presenil katarakt, øyemotilitetsforstyrrelser, perifer nevropati og hudsvulster forekommer hyppig. De fleste personer med nevrofibromatose type 2 vil bli døve. Mange utvikler en betydelig invaliditet, og forventet livslengde er kortere enn hos friske. Målet for dagens behandling er å minimere funksjonstap og opprettholde livskvalitet. Et auditorisk hjernestammeimplantat stimulerer de sentrale hørselsbanene og kan gi deler av hørselen tilbake ved døvhets.

Fortolkning. Tverrfaglig og sentralisert behandling er nødvendig. Dette øker livslengde og bedrer resultatet etter kirurgi. Auditorisk hjernestammeimplantat er en viktig del av denne pasientgruppens hørselsrehabilitering. Ny kunnskap om sykdomsmekanismene gir håp om fremtidig molekylært rettet behandling.

Torbjørn Elvsåshagen

torbjorn.elvsashagen@rikshospitalet.no
Avdeling for nevropsykiatri og psykosomatisk medisin

Nevroklinikken
Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
0027 Oslo

og
Institutt for psykiatri
Det medisinske fakultet
Universitetet i Oslo

Volker Solyga

Nevrologisk avdeling
Nevroklinikken

Søren Jacob Bakke

Nevroradiologisk seksjon
Bilde- og intervensjonsklinikken

Arvid Heiberg

Avdeling for medisinsk genetik
Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Emilia Kerty

Nevrologisk avdeling
Nevroklinikken
Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
og
Det medisinske fakultet
Universitetet i Oslo

Nevrofibromatosene er en gruppe arvelige nevrokutane sykdommer kjennetegnet av multiple svulster som hovedsakelig utgår fra perifere nerver. Man kjenner i dag tre ulike former for nevrofibromatose: nevrofibromatose type 1 (NF1), nevrofibromatose type 2 (NF2) og schwannomatose. Ved nevrofibromatose type 1, som tidligere ble kalt von Recklinghausens sykdom, ses café-au-lait-flekke, perifere nevrofibromer og fregner i aksiller og lysker. Prevalensen er om lag 1 per 4 000 og skyldes inaktivering av tumorsuppressorgen *NF1* på kromosom 17 (1).

Nevrofibromatose type 2 er en sjelden og alvorlig, arvelig sykdom der mutasjoner i et tumorsuppressorgen på kromosom 22 gir utvikling av schwannomer (ramme 1) og andre svulster i nervesystemet. Bilateralt vestibularisschwannom er patognomonisk for nevrofibromatose type 2 og utvikles hos om lag 95 % av pasientene. Schwannomatose er den tredje formen for nevrofibromatose som først nylig ble adskilt fra nevrofibromatose type 2 som en egen sykdom. Dens molekylære årsak er ikke fullstendig kartlagt. Ved schwannomatose ses multiple schwannomer, men ikke vestibularisschwannom.

Vi vil med denne artikkelen gi en oversikt over nevrofibromatose type 2 og omtale behandling med auditorisk hjernestammeimplantat.

Materiale og metode

Denne oversikten er basert på forfatterne egne erfaringer med sykdommen og litteratur fremskaffet ved ikke-systematiske søk i PubMed.

Forekomst

Fødselsinsidensen av nevrofibromatose type 2 er estimert til om lag 1 per 25 000 (2). Prevalensen ble i 1992 beregnet til 1 av 210 000 i en engelsk studie (3). Den samme forskergruppen fant i 2005 en prevalens på 1 av 100 000 (2). En slik økning av prevalensen kan skyldes bedret diagnostikk og behandling av tilstanden (2). I Norge kjenner man per 2008 om lag 20 personer med sykdommen.

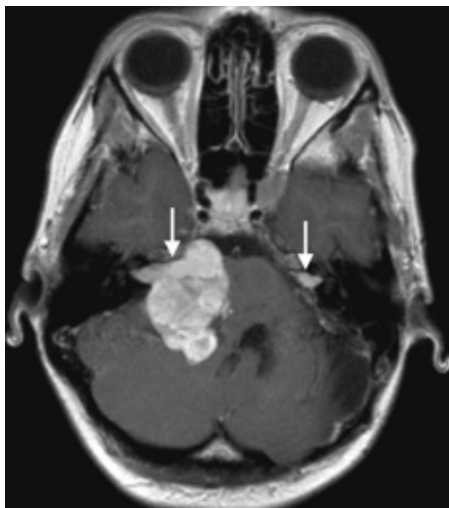
Genetikk og patofysiologi

Arvegangen ved nevrofibromatose type 2 er autosomt dominant. I familier med sykdommen i flere generasjoner er sannsynligheten for at neste generasjon arver sykdommen 50 % (4). Penetransen er nær 100 %, ettersom nærmest alle med medfødt mutasjon i *NF2*-genet utvikler sykdommen før fylte 60 år (3).

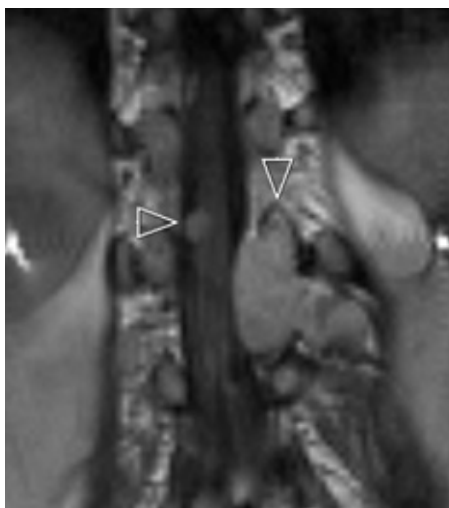
Om lag halvparten av personer med nevrofibromatose type 2 arver sin genfeil fra en rammet forelder, mens i resten av tilfelle skyldes sykdommen en nyoppstått mutasjon (3). Nye mutasjoner kan oppstå i en kjønnscelle fra mor eller far eller i celler etter befruktning. En mutasjon som oppstår etter befruktning, kan gi en såkalt mosaikkform av nevrofibromatose type 2. Dette innebærer at ikke alle kroppens celler inneholder mutasjonen, men kun etterfølgere til den muterte cellen (5). Om lag 30 % av pasienter med

Hovedbudskap

- Nevrofibromatose type 2 er en alvorlig, arvelig svulstsykdom som skyldes mutasjon i et tumorsuppressorgen
- Dette fører til utvikling av multiple svulster i nervesystemet, og bilateralt vestibularisschwannom er patognomonisk
- Auditorisk hjernestammeimplantat er en viktig del av behandlingen
- Ny kunnskap om sykdomsmekanismene gir håp om fremtidig molekylært rettet terapi



Figur 1 Aksialt T1-vektet MR-bilde med kontrast viser bilateralt vestibularisschwannom (piler)



Figur 2 Sagittalt T1-vektet MR-bilde med kontrast viser sannsynlige schwannomer i spinalkanalen og i mellomvirvelhull (pilhoder)

nyoppstått nevrofibromatose type 2 har mosaikkformen (6). Ved mosaikkformen foreligger ofte et mildere klinisk bilde. Det kliniske bildet vil avhenge av på hvilket trinn i den embryologiske celledelingen mutasjonen inntraff og hvilke cellepopulasjoner som ble rammet. Inntreffer mutasjonen på et tidlig stadium, vil det kliniske bildet være som

Ramme 1

Schwannom

En schwannsk celle er en spesialisert gliacelle som omgir og elektrisk isolerer aksoner i perifere nerver. Et schwannom er en godartet, innkapslet svulst som består av schwannske celler. Et vestibularisschwannom er et schwannom som utgår fra vestibularisdelen av 8. hjerne-nerve. Dette ble tidligere kalt akustikus-nevrinom

ved en mutasjon i en kjønnselle. En sen mutasjon derimot kan gi manifestasjoner i utelukkende én kroppshalvdel eller kun i ett segment av nervesystemet. Dersom et barn av en person med mosaikkformen arver mutasjonen, vil alle celler hos barnet inneholde mutert *NF2*-gen. Dette vil gi et alvorligere klinisk bilde hos barnet enn hos forelder. Sannsynligheten for at barn av personer med mosaikkform arver sykdommen er imidlertid mindre enn 50 %, erfaringsmessig 25–33 % (6).

NF2-genet koder for tumorsuppressorproteinet merlin. Merlin tilhører en familie proteiner som kobler celleskjelettet til proteiner på cellens overflate (7). Merlin uttrykkes blant annet i schwannske celler, i meningeale celler, i perifere nerver og i øyets linse (1). Dyrestudier viser at inaktivering av *NF2*-genet gir økt vekst av schwannske og meningeome og katarakt (7). Mekanismen bak merlins tumorsupprimerende effekt er ikke fullstendig kjent. Merlin stabiliserer sannsynligvis kontakten mellom naboceller og mellom celler og ekstracellulærsubstansen. Slike forbindelser har viktig betydning for undertrykkelse av cellevekst og celledeling (8). Forskingen tyder videre på at merlin regulerer overflateresptorer for vekstfaktorer, som reseptortyrosinkinaser, og intracellulære signalveier med betydning for celleproliferasjon (7). Bortfall av normal merlinaktivitet vil dermed kunne gi ukontrollert cellevekst og svulstdanning. I tillegg til proteinets rolle ved nevrofibromatose type 2 har merlin sannsynligvis også betydning ved annen svulstutvikling. Blant annet er det påvist inaktivering av *NF2*-genet i de fleste sporadiske schwannomer og i om lag 60 % av sporadiske meningeome (8).

Klinisk bilde

Det kliniske bildet ved nevrofibromatose type 2 domineres av symptomer og tegn som skyldes utvikling av multiple svulster. Om lag 95 % av personer med sykdommen vil utvikle bilateralt vestibularisschwannom (1), som vist i figur 1. Hvorfor vestibularisdelen av 8. hjernenerve er predileksjonssted, er ikke kjent. Schwannomer på andre hjerne-nerver og på perifere nerver, intrakraniale og intraspinale meningeome, ependymomer og lavgradige gliomer er andre svulster assosiert med sykdommen (4). Spinal svulster, som vist i figur 2, kan påvises hos 80–90 % av personer med nevrofibromatose type 2 (4). Imidlertid vil kun om lag 30 % av disse ha behov for spinal kirurgi (9).

Gjennomsnittlig alder ved symptomdebut ved nevrofibromatose type 2 var i en større studie 21,6 år (3). Hos majoriteten av personer med debut i voksen alder er progredierende sensorinevral hørselstap første symptom. Plutselig døvhets forekommer også. Andre vanlige symptomer ved debut er øresus, svimmelhet og balansevansker (3). Ved symptomdebut hos barn ses ofte et annet kli-

nisk bilde. I et engelsk materiale fikk 18 % av personer med nevrofibromatose type 2 symptomer før fylte 16 år (10). Her debuterte kun 43 % av barna med symptomer som kunne tilskrives affeksjon av 8. hjerne-nerve. 19 % hadde symptomer som krampeanfallet og synsforstyrrelser sekundært til meningeom. Spinal svulster ga kraftsvikt og sensoriske utfall hos 11 % ved debut (10). I en annen studie var ryggmargskompresjon og synsforstyrrelser som diplopi og katarakt hyppigste funn ved debut hos barn (11).

Øyeffeksjon kan påvises hos om lag 80 % av personer med nevrofibromatose type 2 (4, 12). Presenil katarakt, vanligvis bakre subkapsulære polstær, ses hos 60–80 %, men kirurgisk behandling er sjelden nødvendig (4). Epiretinale membraner, retinale hamartomer, optikusmeningeome og optikusgliomer er andre øyefunn som er assosiert med nevrofibromatose type 2 (4, 12). For øvrig er hornhinneaffeksjon og øyemotilitetsforstyrrelser sekundært til svulstvekst og svulstbehandling hyppig forekommende. Ettersom de fleste av disse pasientene vil miste hørselen, er konsekvensen av synssvekkelse spesielt alvorlig.

I et arbeid fant man tegn til perifer nevro-pati hos 10 av 15 pasienter med nevrofibromatose type 2 (13). Svulstvekst med kompresjon av perifere nerver og cellulær dysfunksjon på grunn av endret merlinekspressjon er mulige årsaker til nevropatien. Denne kan gi progredierende nevrologiske utfall, uttalt muskulær atrofi og i enkelte tilfeller fatal utgang (4). Også mononevropatier kan forekomme. Hyppigst rammes 7. hjernenerve (9).

Hudsvulster ses hos om lag 70 % av personer med nevrofibromatose type 2, men i langt mindre antall enn ved type 1 (9). Den vanligste typen er en plakkliknende, behåret intrakutan lesjon, lett pigmentert og elevert. Om lag 40 % har café-au-lait-flekker, men svært sjelden ses seks eller flere flekker (3).

På tross av optimal håndtering vil de fleste personer med nevrofibromatose type 2 bli døde. Mange utvikler en betydelig invaliditet med balansevansker, synsforstyrrelser og kraftreduksjon. En vesentlig andel blir rullestolbrukere i tidlig voksen alder (4). Personer med sykdommen har kortere forventet livslengde enn friske. I et arbeid fant man at 40 % var døde før fylte 50 år (3), og ved utbredt svulstutvikling dør mange i 20- og 30-årene (4). Intrakraniale meningeome er en vanlig dødsårsak.

Diagnostikk

Hvis flere enn to familiemedlemmer er rammet, vil genetisk diagnostikk ved blodprøve kunne avkreffe eller bekrefte *NF2*-mutasjon med over 95 % sannsynlighet hos andre familiemedlemmer (9). Dersom man ikke finner mutasjon ved søk i blod, bør svulstvev undersøkes. Prenatal diagnostikk og preimplantasjonsdiagnostikk kan også være aktuelt i familier med nevrofibromatose type 2.

Om genetisk diagnostikk ikke er ønskelig eller mulig, bør personer som kan arve tilstanden, følges fra fødselen (9). Hudinspeksjon og oftalmologisk og neurologisk undersøkelse bør gjøres årlig fra spedbarnsalder. Cerebral MR bør utføres annethvert år i alderen 10–20 år og hvert 3. år inntil fylte 40 år. Etter dette er risikoen for å utvikle tilstanden svært liten hos en asymptomatisk person. Det er ellers anbefalt å utføre MR av ryggspylen hvert tredje år (9). For øvrig bør man mistenke neurofibromatose type 2 ved ensidig vestibularisschwannom eller meningeom før fylte 30 år, ved multiple spinale svulster og ved kutane schwannomer (9).

Det er utarbeidet ulike sett av diagnostiske kriterier for neurofibromatose type 2. Disse har høy spesifisitet. Derimot er sensitiviteten til de diagnostiske kriteriene lav i tidlig sykdomsfase, spesielt blant personer uten familiær neurofibromatose type 2 som ikke debuterer med bilateralt vestibularisschwannom (14). Det er derfor behov for en revisjon av de diagnostiske kriteriene for å øke sensitiviteten i sykdommens tidlige fase. De såkalte Manchester-kriteriene (fig 3), har høyest sensitivitet og brukes i Norge i dag (14).

Schwannomatose er en differensialdiagnose til neurofibromatose type 2, og dens diagnostiske kriterier er vist i figur 4. Forekomsten av schwannomatose er ikke fullstendig kartlagt, men tilstanden kan være like hyppig forekommende som neurofibromatose type 2. Tilfellene er vanligvis sporadiske, men det er også beskrevet autosomt dominant arvegang (15). Ved schwannomatose ses to eller flere schwannomer i relasjon til perifere nerver, men ikke vestibularisschwannomer (16). Det er sannsynligvis ingen økt forekomst av intrakraniale svulster eller hudsvulster (15). Det viktigste symptomet ved schwannomatose er smerter, som skyldes schwannomer lokalisert til perifere nerver. Neurologiske utfall er sjeldnere ved schwannomatose enn ved neurofibromatose type 2, og forventet livslengde er sannsynligvis ikke redusert (16).

Oppfølging og behandling

Oppfølging og behandling av neurofibromatose type 2 er komplekst og krever en tverrfaglig tilnærming. Pasientene bør følges av blant annet nevrolog, nevrokirurg, øre-nesehalslege, øyelege, genetiker, fysioterapeut og sykepleier. Det overordnede ansvaret for dem bør sentraliseres, slik at nødvendig kompetanse og adekvat behandling sikres (9). Sentralisert behandling reduserer sykdommens dødelighet og bedrer resultatet av kirurgisk intervensjon sammenliknet med ikke-sentralisert behandling (17). I Norge følges mange av disse pasientene ved Rikshospitalet.

Kurativ behandling finnes ikke per i dag. Målet for dagens behandling er å minimere funksjonstap og opprettholde livskvalitet gjennom lokal svulstkontroll. Alternativene ved svulstrettet behandling er kirurgi og

Figur 3 Diagnostiske kriterier for neurofibromatose type 2 (Manchester-kriteriene) (14). Diagnosen settes når ett eller flere av kriteriene A–D er oppfylt

A	Bilateralt vestibularisschwannom
B	Førstegradsslektning med neurofibromatose type 2 og unilateralt vestibularisschwannom eller minst to av ¹ : meningeom, gliom, neurofibrom, schwannom, bakre subkapsulær polstær
C	Unilateralt vestibularisschwannom og minst to av ¹ : meningeom, gliom, neurofibrom, schwannom, bakre subkapsulær polstær
D	Multiple meningeomer (to eller flere) og unilateralt vestibularisschwannom eller minst to av ¹ : gliom, neurofibrom, schwannom, bakre subkapsulær polstær

¹Med "to av" menes individuelle svulster, uavhengig av svulsttype, eller polstær

stereotaktisk strålekirurgi (gammaknivbehandling). Cellegiftbehandling benyttes ikke. Ønsket om å bevare funksjon ved avlastende kirurgi må veies mot den betydelige

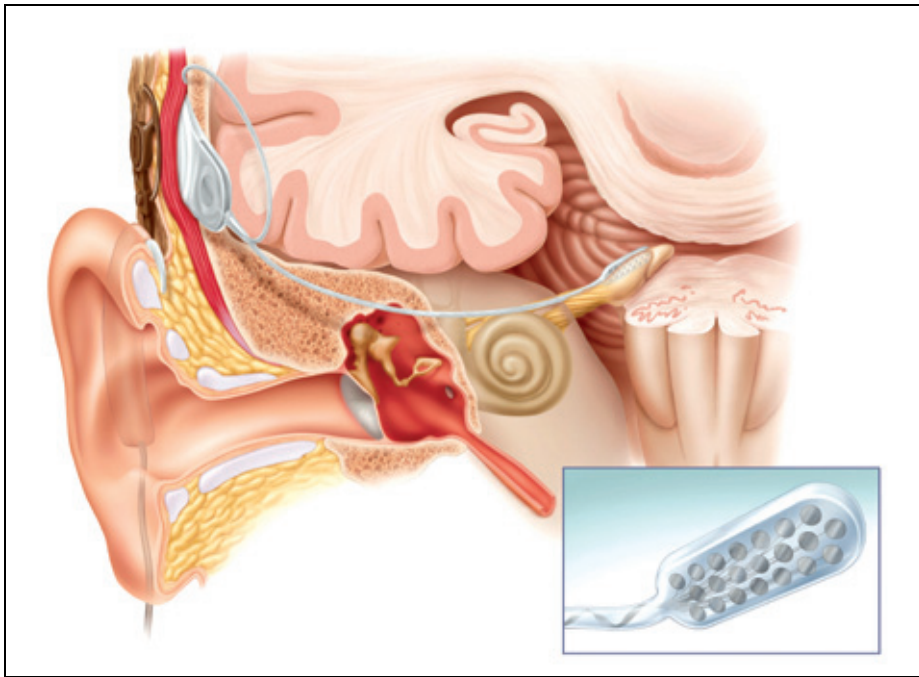
faren for iatrogen skade. Som en hovedregel anbefales konservativ behandling for svulster som er klinisk og radiologisk stabile.

Håndteringen av vestibularisschwanno-

Figur 4 Reviderte diagnostiske kriterier for schwannomatose (1). Det er en forutsetning for diagnose at man ikke oppfyller diagnostiske kriterier for neurofibromatose type 2 eller har følgende: a) tegn til vestibularisschwannom ved MR-undersøkelse, b) medfødt NF2-mutasjon eller c) førstegradsslektning med neurofibromatose type 2. Diagnose settes når ett eller flere av kriteriene er oppfylt

Sikker schwannomatose	A	Alder > 30 år og to eller flere ikke-intradermale schwannomer (minst ett bekreftet ved histologisk undersøkelse)
	B	Ett histologisk bekreftet schwannom og førstegradsslektning som oppfyller ovenstående kriterier
Mulig schwannomatose	A	Alder < 30 år og to eller flere ikke-intradermale schwannomer (minst ett bekreftet ved histologisk undersøkelse)
	B	Alder > 45 år og ingen symptomer på affeksjon av 8. hjernenerve og to eller flere ikke-intradermale schwannomer (minst ett bekreftet ved histologisk undersøkelse) ¹
	C	Radiologiske tegn til schwannom og en førstegradsslektning som oppfyller kriteriene for sikker schwannomatose
Segmental schwannomatose	A	Oppfyller kriteriene for sikker eller mulig schwannomatose, men begrenset til én ekstremitet eller fem eller færre påfølgende spinale nivåer

¹Neurofibromatose type 2 er usannsynlig hos en person som er > 45 år og som ikke har symptomer på affeksjon av 8. hjernenerve



Figur 5 Figuren viser et auditorisk hjernestammeimplantat med en ekstern mikrofon festet bak øret, en subkutan mottakerenhet og en elektrodeplate festet på overflaten av hjernestammen ved cochleariskjernene. I nedre høyre hjørne vises elektrodeplaten, som her har 21 elektroder, med større forstørrelse. Gjengitt med tillatelse fra Cochlear Nordic AB

mene er en viktig del av behandlingen. Vestibularisschwannomene ved nevrofibromatose type 2 er vanskeligere å behandle enn sporadiske vestibularisschwannomer (9). Ofte avslutter vestibularisschwannomene ved nevrofibromatose type 2 den 8. hjernenerve og hyppig ses flere svulster. Vanligvis tapes hørselen etter kirurgisk behandling, og perifer facialisparesis er en fryktet komplikasjon. Valg av behandlingstype og tidspunkt for behandling må tilpasses det enkelte tilfellet. Ved små vestibularisschwannomer kan hørselsbevarende kirurgi forsøkes. Selv om hørselen likevel tapes etter inngrepet, vil hørselsnerven i enkelte tilfeller være delvis intakt. Da vil noen pasienter kunne gjenvinne hørsel med et cochleaimplantat (18). Ved større, asymptomatiske svulster velges som regel konservativ behandling (9). Kirurgisk behandling vil være indisert når hørselen er tapt, ved affeksjon av 5. og 7. hjernenerve, ved kompresjon av hjernestammen og ved forhøyet intrakranielt trykk.

Behandling av vestibularisschwannomer ved nevrofibromatose type 2 med stereotaktisk strålekirurgi har vært assosiert med økt risiko for utvikling av ondartede svulster (19). Derfor har denne behandlingsformen hovedsakelig vært brukt når det foreligger kontraindikasjoner mot kirurgi eller om pasienten selv ikke ønsker kirurgisk behandling. Nyere forskning tyder imidlertid på at risikoen for stråleindusert utvikling av ondartede svulster er lavere enn tidligere antatt og at behandlingsresultatene er relativt gode (20, 21). Dermed kan stereotaktisk strålekirurgi være et alternativ til kirurgisk behandling hos flere av pasientene.

Auditorisk hjernestammeimplantat

Hørselsrehabilitering er en viktig del av behandlingen. Ved nevrofibromatose type 2 er hørselsnerven ofte destruert, og i slike tilfeller har et cochleaimplantat ingen funksjon. Derimot kan direkte stimulering av de sentrale hørselsbanene i hjernestammen ved innsetting av et auditorisk hjernestammeimplantat gi deler av hørselen tilbake.

Ved auditorisk hjernestammestimulering tas et akustisk signal imot av en ekstern mikrofon festet bak øret, som vist i figur 5. Signalet bearbeides i en prosessor før det sendes som et radiosignal til en subkutan mottakerenhet. Herfra overføres informasjonen til en elektrodeplate med inntil 21 elektroder festet på overflaten av hjernestammen ved cochleariskjernene (22). Ved elektrisk stimulering aktiveres de sentrale hørselsbanene. 6–8 uker etter implantasjonen kartlegger man hvilke elektroder som kan benyttes, samtidig som man utfører den første programmeringen av apparatet. Uønsket stimulering av naboområder i hjernestammen er vanlig og kan gi bivirkninger som parestesier og svimmelhet. Dette kan føre til at enkelte elektroder må inaktiveres (22).

Gjentatte programmeringer av apparatet vil bli nødvendig og innlæringsprosessen er langvarig. Bedringen av hørsel fortsetter hos mange i opptil ti år etter implantasjonen (23). Graden av hørsel som oppnås etter behandlingen er varierende, avhenger av antall fungerende elektroder og er generelt dårligere enn ved behandling med et cochleaimplantat (22, 23). Imidlertid vil gjenvinning av en viss hørsel ha stor funksjonell og psykologisk betydning for mange. Hos de fleste

bedres evnen til munnavlesning og kvaliteten på egen tale. Majoriteten kan nyttiggjøre seg lyder fra omgivelsene. Derimot vil som regel taleoppfattelse uten munnavlesning være begrenset (23). Det er nylig publisert resultater fra forsøk på å stimulere hørselsbanene gjennom elektroder som penetrerer hjernestammen i tillegg til stimulering via elektrodeplaten på overflaten. Imidlertid er resultatene foreløpig ikke bedre enn ved stimulering med elektrodeplaten alene (24).

I dag er døvhets ved nevrofibromatose type 2 den hyppigste indikasjonen for auditorisk hjernestammestimulering. Behandlingen har også vært benyttet ved bilateral avrivning av hørselsnerven etter skallefraktur, hos barn med misdannelser og ved forkalkninger i det indre øret etter meningitt (22).

Avslutning

Nevrofibromatose type 2 er en alvorlig, invalidiserende sykdom som krever tverrfaglig og sentralisert behandling. Avgjørelsen om når og på hvilken måte svulstene skal behandles, kan være vanskelig og bør tas av erfarne behandlere. Ved døvhets kan et auditorisk hjernestammeimplantat gi deler av hørselen tilbake. Dette kan ha stor funksjonell og psykologisk betydning.

Det er et klart behov for nye behandlingsformer ved sykdommen. Økt kunnskap om tumorsuppressorproteinet merlins funksjon kan muliggjøre fremtidig molekylært rettet terapi. Angrepspunkter for slik behandling kan være reseptortyrosinkinaser og intracellulære signalveier som regulerer celledivisjon og cellevekst. I en nylig publisert kasuistikk beskrev man behandling av en person med nevrofibromatose type 2 med en lavmolekylær tyrosinkinaseinhibitor (erlotinib) (25). Slik behandling reduserte størrelsen på et vestibularisschwannom og bedret hørselen. Videre undersøkes i pågående fase 2-studier effekten av en reseptortyrosinkinasehemmer (sunitinib) hos personer med residiverende meningeomer og ikke-operable meningeomer (www.clinicaltrials.gov: NCT00561665 og NCT00589784). Her vil også personer med nevrofibromatose type 2 kunne rekrutteres. Samlet gir dette håp om bedret fremtidig behandling for denne pasientgruppen.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Ferner RE. Neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2: a twenty first century perspective. *Lancet Neurol* 2007; 6: 340–51.
2. Evans DG, Moran A, King A et al. Incidence of vestibular schwannoma and neurofibromatosis 2 in the North West of England over a 10-year period: higher incidence than previously thought. *Otol Neurotol* 2005; 26: 93–7.
3. Evans DG, Huson SM, Donnai D et al. A clinical study of type 2 neurofibromatosis. *Q J Med* 1992; 84: 603–18.
4. Evans DG, Sainio M, Baser ME. Neurofibromatosis type 2. *J Med Genet* 2000; 37: 897–904.
5. Ruggieri M, Huson SM. The clinical and diagnostic implications of mosaicism in the neurofibromatosis. *Neurology* 2001; 56: 1433–43.

>>>

6. Moyhuddin A, Baser ME, Watson C et al. Somatic mosaicism in neurofibromatosis 2: prevalence and risk of disease transmission to offspring. *J Med Genet* 2003; 40: 459–63.
7. McClatchey AI, Giovannini M. Membrane organization and tumorigenesis – the NF2 tumor suppressor, Merlin. *Genes Dev* 2005; 19: 2265–77.
8. McClatchey AI. Neurofibromatosis. *Annu Rev Pathol* 2007; 2: 191–216.
9. Evans DG, Baser ME, O'Reilly B et al. Management of the patient and family with neurofibromatosis 2: a consensus conference statement. *Br J Neurosurg* 2005; 19: 5–12.
10. Evans DG, Birch JM, Ramsden RT. Paediatric presentation of type 2 neurofibromatosis. *Arch Dis Child* 1999; 81: 496–9.
11. MacCollin M, Mautner VF. The diagnosis and management of neurofibromatosis 2 in childhood. *Semin Pediatr Neurol* 1998; 5: 243–52.
12. Bosch MM, Boltshauser E, Harpes P et al. Ophthalmologic findings and long-term course in patients with neurofibromatosis type 2. *Am J Ophthalmol* 2006; 141: 1068–77.
13. Sperfeld AD, Hein C, Schroder JM et al. Occurrence and characterization of peripheral nerve involvement in neurofibromatosis type 2. *Brain* 2002; 125: 996–1004.
14. Baser ME, Friedman JM, Wallace AJ et al. Evaluation of clinical diagnostic criteria for neurofibromatosis 2. *Neurology* 2002; 59: 1759–65.
15. Hanemann CO. Magic but treatable? Tumours due to loss of merlin. *Brain* 2008; 131: 606–15.
16. MacCollin M, Chiocca EA, Evans DG et al. Diagnostic criteria for schwannomatosis. *Neurology* 2005; 64: 1838–45.
17. Baser ME, Evans DG, Gutmann DH. Neurofibromatosis 2. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 27–33.
18. Neff BA, Wiet RM, Lasak JM et al. Cochlear implantation in the neurofibromatosis type 2 patient: long-term follow-up. *Laryngoscope* 2007; 117: 1069–72.
19. Baser ME, Evans DG, Jackler RK et al. Neurofibromatosis 2, radiosurgery and malignant nervous system tumours. *Br J Cancer* 2000; 82: 998.
20. Mathieu D, Kondziolka D, Flickinger JC et al. Stereotactic radiosurgery for vestibular schwannomas in patients with neurofibromatosis type 2: an analysis of tumor control, complications, and hearing preservation rates. *Neurosurgery* 2007; 60: 460–8.
21. Rowe J, Grainger A, Walton L et al. Safety of radiosurgery applied to conditions with abnormal tumor suppressor genes. *Neurosurgery* 2007; 60: 860–4.
22. Nyberg G, Kinnefors A, Gudjonson O et al. Hjärnstamsimplantat kan återge hörsel. Behandling av dövhet vid dubbelsidiga akustikusneurinom. *Läkartidningen* 2007; 104: 3553–6.
23. Schwartz MS, Otto SR, Shannon RV et al. Auditory brainstem implants. *Neurotherapeutics* 2008; 5: 128–36.
24. McCreery DB. Cochlear nucleus auditory prosthesis. *Hear Res* 2008; 242: 64–73.
25. Plotkin SR, Singh MA, O'Donnell CC et al. Audiologic and radiographic response of NF2-related vestibular schwannoma to erlotinib therapy. *Nat Clin Pract Oncol* 2008; 5: 487–91.

Manuskriptet ble mottatt 19.8. 2008 og godkjent 23.4. 2009. Medisinsk redaktør Åslaug Helland.