

Neurofibromatosis type 2 Syndrome

พญ. พิมพ์วิญญ์ กำเนิดศุภผล¹,
Pimkhuan Kamnerdsupaphon, MD.¹

นพ.วิชาญ หล่อวิทยา¹,
Vicharn Lorvidhaya, MD.¹

นันทา เลียววิริยะกิจ²,
Nunta Leoviriyakit²,

พญ.วิมล สุขธมยา¹
Vimol Sukthomya, MD.¹

¹ หน่วยรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่,

¹ Division of Therapeutic Radiology and Oncology, Faculty of Medicine, Chiang Mai University

² ภาควิชาการพยาบาลศาสตร์ คณะพยาบาลศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

² Faculty of Nursing, Chiang Mai University

Abstract

Neurofibromatosis type 2 (NF2) is a dominantly inherited syndrome that causes several tumors of the nervous system in affected individuals. Mutations in the NF2 gene cause neurofibromatosis type 2.

The NF2 gene provides instructions for producing a protein called merlin, a cell membrane-related protein that acts as a tumor suppressor. Recent studies estimate that the incidence of neurofibromatosis type 2 may be as high as 1 in 25,000 people. The symptoms of neurofibromatosis type 2 are typically noticed between 18 to 22 years of age. The most common first symptom is hearing loss or tinnitus.

The clinical presentations of NF2 include bilateral vestibular schwannomas. Other commonly observed nervous system tumors include intracranial meningiomas, schwannomas of other cranial nerves, and spinal tumors. Neuropathies and ocular and cutaneous manifestations are also frequent. The clinical diagnosis of NF2 is based upon the National Institutes of Health consensus criteria as subsequently modified in the Manchester criteria. The differential diagnosis includes sporadic unilateral vestibular schwannomas, neurofibromatosis type 1, schwannomatosis, and familial meningiomas. Although the treatment of the various clinical manifestations of NF2 is similar to that for sporadic tumors of the same particular type, multidisciplinary team approach is required to minimize the potential morbidities caused by treatment.

บทนำ

กลุ่มอาการ Neurofibromatosis Type 2 (NF2) เป็นกลุ่มอาการที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมแบบ dominant ซึ่งผู้ที่มีความผิดปกตินี้จะมีแนวโน้มที่จะเกิดเนื้องอกของระบบประสาทได้หลายตำแหน่งและหลากหลายรูปแบบ (1-3) โดยเนื้องอกที่พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วย NF2 ได้แก่ bilateral vestibular schwannomas, intracranial meningioma และ spinal meningioma รวมทั้ง spine tumors ต่างๆ ซึ่งล้วนเป็นภาวะที่ต้องคำนึงถึงและเฝ้าระวังในผู้ป่วย NF2 เสมอ

ยีน NF2

กลุ่มอาการ NF2 จะสัมพันธ์โดยตรงกับความผิดปกติของยีน NF2 ซึ่งยีน NF2 นี้ จะอยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 22 (4) ยีน NF2 ทำหน้าที่สร้างสาร merlin หรือที่รู้จักกันในนามของสาร schwannomin ซึ่งเป็นโปรตีนที่สัมพันธ์กับเยื่อหุ้มเซลล์ โดยสาร merlin นี้จะทำหน้าที่เป็น tumor suppressor ชนิดหนึ่ง (5,6)

วิธีการตรวจในระดับโมเลกุลโดยละเอียด สำหรับครอบครัวที่มีสมาชิกหลายคนได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นกลุ่มอาการ NF2 นั้น จะช่วยให้สามารถระบุได้ว่ามีความ

ผิดปกติของยีน NF2 หรือไม่ได้แม่นยำกว่า 90% (7) แต่ในกรณีผู้ป่วย NF2 เฉพาะรายบุคคลซึ่งไม่มีประวัติในครอบครัวจะมีความผิดปกติที่เกิดขึ้นจาก de novo mutation และ somatic mosaicism ซึ่งทำให้การวินิจฉัยกลุ่มอาการ NF2 ด้วยวิธีการตรวจในระดับโมเลกุลไม่สามารถทำได้ ดังนั้นกรณีผู้ป่วย NF2 เฉพาะรายบุคคลต้องอาศัยการตรวจวิเคราะห์จากเนื้อเยื่อที่ได้จากก้อนเนื้องอกโดยตรง (7-10) การเกิด schwannomas รวมทั้งเนื้องอกชนิดอื่นๆ ในผู้ป่วย NF2 จำเป็นต้องอาศัยการ inactivation ของยีน NF2 ทั้งสอง alleles บน chromosome เนื่องจากเนื้องอกจะเกิดขึ้นเฉพาะในเซลล์ที่สูญเสียการทำงานของ NF2 allele ปกติไปในกรณีของผู้ป่วย NF2 เฉพาะรายบุคคลนั้น NF2 allele ที่ผิดปกติอาจมาจากพ่อแม่ หรือจากการมี de novo mutation ซึ่งเกิดขึ้นภายหลังการ fertilization แล้วส่งผลให้เกิด mosaic expression ของ cell lines ก็ได้

ความสัมพันธ์ระหว่าง Phenotype และ Genotype ของกลุ่มอาการ NF2

ภายในครอบครัวหนึ่งๆ ซึ่งมีสมาชิกหลายคนที่มีกลุ่มอาการ NF2 จะมีลักษณะของ phenotype และการดำเนินของโรคที่คล้ายคลึงกัน แต่อย่างไรก็ตาม พบว่าแต่ละครอบครัวที่มีลักษณะความผิดปกติของยีน NF2 ที่แตกต่างกัน นั่นคือมี genotype ที่แตกต่างกัน จะมีลักษณะของ phenotype และการดำเนินของโรคที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ การเกิดความผิดปกติแบบ frameshift หรือ nonsense mutations จะทำให้เกิด truncated protein expression ซึ่งพบว่าสัมพันธ์กับลักษณะอาการแสดงของภาวะ NF2 ที่รุนแรงขึ้น ส่วนการเกิดความผิดปกติแบบ missense หรือ inframe deletions จะสัมพันธ์กับลักษณะอาการแสดงของภาวะ NF2 ที่รุนแรงน้อยกว่า จากการวิเคราะห์โดยละเอียดในผู้ป่วยจำนวน 286 รายที่พบมีความผิดปกติของยีน NF2 พบว่า ลักษณะความผิดปกติที่แสดงถึงการมี truncated protein จะสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทาง

สถิติกับการมีลักษณะต่างๆ ดังต่อไปนี้ การมีอายุน้อยเมื่อแรกวินิจฉัย การตรวจพบว่าเกิดเป็น meningiomas, spinal tumors และเนื้องอกของเส้นประสาทสมองคู่ต่างๆ ที่ไม่ใช่เส้นประสาทสมองคู่ที่ 8 เมื่อเปรียบเทียบกับกรณีที่ไม่พบมี truncated protein (11) นอกจากนี้ยังพบอีกว่าผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของยีน NF2 ชนิดที่พบมี truncated protein จะมีโอกาสเป็น vestibular schwannomas ได้ตั้งแต่อายุยังน้อยและยังมีความเสี่ยงเกิดเนื้องอกชนิด cutaneous tumors ต่างๆ ได้สูงกว่ากรณีที่ไม่พบมี truncated protein อีกด้วย

ระบาดวิทยาของกลุ่มอาการ NF2

แม้ว่าในระยะแรก กลุ่มอาการ NF2 จะเป็นที่ยอมรับกันว่าเป็นความผิดปกติที่พบได้น้อยมาก แต่เมื่อเวลาผ่านไปมีความก้าวหน้าทางการแพทย์ต่างๆ ไม่ว่าจะเป็นการมี criteria ทางคลินิก เพื่อช่วยในการค้นหาและวินิจฉัย การมีความรู้ความเข้าใจเพิ่มขึ้นว่า เกินกว่าครึ่งหนึ่งของผู้ป่วย NF2 จะมีความผิดปกติของยีน NF2 แบบ de novo mutation โดยเกิดในผู้ที่ไม่มีประวัติของกลุ่มอาการ NF2 ในครอบครัว รวมทั้งการใช้วิธีการตรวจในระดับโมเลกุลเพื่อค้นหาความผิดปกติหรือ mutations ภายในยีน NF2 ซึ่งองค์ประกอบต่างๆ ดังกล่าวเหล่านี้เองที่ส่งผลให้มีจำนวนผู้ป่วย NF2 เพิ่มขึ้น (1) มีสองการศึกษาขนาดใหญ่ชนิด population-based ซึ่งหนึ่งการศึกษามาจากประเทศอังกฤษ และอีกหนึ่งการศึกษาจากประเทศฟินแลนด์ รายงานว่าอุบัติการณ์ของกลุ่มอาการ NF2 สามารถพบได้สูงถึง 1 ในประชากร 25,000 คน (12-14)

อาการแสดงทางคลินิกของกลุ่มอาการ NF2

กลุ่มอาการ NF2 เป็นกลุ่มอาการที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant ซึ่งสามารถพบมีอาการแสดงทางคลินิกได้หลายรูปแบบ อันเนื่องมาจากความผิดปกติของยีน NF2 ผู้ป่วยส่วนมากที่พบจะมีอายุประมาณ 20 ปี

อาการแสดงทางคลินิกที่พบได้บ่อยในกลุ่มอาการ NF2 ได้แก่

(1) เนื้องอกและความผิดปกติต่างๆของระบบประสาท ดังต่อไปนี้

- Bilateral vestibular schwannomas ซึ่งโดยทั่วไปจะตรวจพบได้ในช่วงอายุ 30 ปี โดยพบได้ 90-95%
- Intracranial meningiomas พบได้ 45-58%
- Spinal tumors โดยรวมทั้งชนิด intramedullary และ extramedullary ซึ่งพบได้ 63-90%
- Peripheral neuropathy พบได้ 66%

(2) ความผิดปกติต่างๆของตา ดังต่อไปนี้

- Cataracts พบได้ 60-81%
- Epiretinal membranes พบได้ 12-40%
- Retinal hamartomas พบได้ 6-22%

(3) ความผิดปกติต่างๆของผิวหนัง ดังต่อไปนี้

- เนื้องอกชนิด cutaneous tumors ต่างๆ พบได้ 59-68%
- Skin plaques พบได้ 41-48%
- เนื้องอกชนิด subcutaneous tumors ต่างๆ พบได้ 43-48%

ในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น NF2 มักจะมีความผิดปกติอื่นๆที่แตกต่างและมักจะรุนแรงกว่าในผู้ใหญ่ (23) เนื้องอกแต่ละชนิดจะถูกกล่าวถึงในลำดับต่อไป

I. Vestibular Schwannomas : ในผู้ป่วย NF2 นั้น vestibular schwannomas ที่พบมักจะเป็นทั้งสองข้างและเป็นสาเหตุของอาการผิดปกติต่างๆ ได้แก่ tinnitus, hearing loss และ balance dysfunction (2) ปัญหา hearing loss มักจะเริ่มขึ้นอย่างช้าๆ และจะรุนแรงขึ้นเรื่อยๆจนทำให้ผู้ป่วยหูหนวกในที่สุดแต่อย่างไรก็ตามอาการ hearing loss ที่เกิดขึ้นแบบทันทีทันใดก็มีโอกาสพบได้เช่นกัน หากเนื้องอก vestibular schwannomas ถูกปล่อยทิ้งไว้โดยไม่ได้รับการรักษาเนื้องอกอาจมีขนาดโตขึ้นจนเบียดก้านสมองและทำให้เกิดภาวะ

hydrocephalus ได้ แม้ว่าเนื้องอก vestibular schwannomas ในผู้ป่วย NF2 เกือบทั้งหมดจะเป็นเนื้องอกชนิด benign แต่เนื้องอกนี้เป็นสาเหตุสำคัญที่จะทำให้ผู้ป่วยเกิดอันตรายเนื่องจากตำแหน่งของก้านเนื้องอกที่อยู่ใกล้บริเวณก้านสมอง และที่สำคัญคือมักเกิดขึ้นทั้งสองข้างของเส้นประสาทสมองคู่ที่ 8

II. Meningiomas ในผู้ป่วย NF2 จะพบมีเนื้องอก meningiomas ได้ประมาณร้อยละ 50 และอุบัติการณ์ของ meningiomas ในผู้ป่วย NF2 จะเพิ่มสูงขึ้นเมื่อผู้ป่วยมีอายุมากขึ้น ความเสี่ยงตลอดชีพของผู้ป่วย NF2 ที่จะเกิดเนื้องอก meningiomas อาจสูงได้ถึง 75% (17) แม้ว่า meningiomas ที่พบส่วนใหญ่จะเกิดขึ้นในบริเวณ intracranial แต่ก็สามารถพบ spinal meningiomas ที่เกิดได้ทั้งในบริเวณ intradural และ extramedullary ในผู้ป่วย NF2 ได้เช่นกัน เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วย meningiomas โดยทั่วไปที่ไม่ใช่กลุ่มอาการ NF2 แล้วผู้ป่วย NF2 มีแนวโน้มที่จะเกิดเนื้องอก meningiomas ในช่วงอายุที่น้อยกว่า ขณะเดียวกันเนื้องอก meningiomas ที่พบในผู้ป่วยเด็กจะพบว่ามีความรุนแรง NF2 ร่วมด้วยประมาณร้อยละ 20 (23,24) นอกจากนี้ เนื้องอก meningiomas ที่พบได้ผู้ป่วย NF2 จะพบเป็นชนิด atypical หรือ anaplastic meningiomas ได้บ่อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วย meningiomas โดยทั่วไปที่ไม่เกี่ยวข้องกับกลุ่มอาการ NF2 (25,26)

III. Spinal Tumors ผู้ป่วย NF2 ส่วนใหญ่จะเกิด spinal tumors ในรูปแบบต่างๆ และเป็นสาเหตุให้เกิดอาการทางระบบประสาท ได้แก่ อาการปวด กล้ามเนื้ออ่อนแรง หรืออาจรุนแรงได้ถึงขั้นเป็นอัมพาต (2,27,28) ชนิดต่างๆ ของ spinal tumors ที่พบได้ในผู้ป่วย NF2 มีดังนี้

(1) Schwannomas เป็นชนิดของ spinal tumors ที่พบบ่อยที่สุดสำหรับผู้ป่วย NF2 โดย schwannomas จะเริ่มต้นเกิดขึ้นที่บริเวณ dorsal root ของเส้นประสาทและขยายขนาดขึ้นจนมีลักษณะรูปร่างเป็น dumbbell shape

(2) Meningiomas ซึ่งสามารถเกิดขึ้นได้ใน spinal cord ในบริเวณ extramedullary space

(3) Intramedullary tumors

IV. Neuropathies สำหรับในผู้ป่วย NF2 แล้ว neuropathies สามารถแสดงอาการได้ในหลายรูปแบบด้วยกัน (1) ผู้ป่วยบางรายเกิดเพียง mononeuropathy ซึ่งส่วนมากมักเกิดกับเส้นประสาท facial nerve โดยสามารถนำไปสู่อาการแสดงอื่นๆ ของ NF2 ได้อีก อย่างไรก็ตาม ยังมีข้อมูลพบว่า 3-5% ของผู้ป่วย NF2 วัยผู้ใหญ่จะมี polyneuropathy ที่รุนแรงและไม่เกี่ยวข้องโดยตรงกับเนื้องอกใดๆ และยังสามารถพัฒนาไปเป็นเป็นภาวะกล้ามเนื้อลีบที่รุนแรงได้อีกด้วย (1,2,29)

V. อาการแสดงต่างๆ ของความผิดปกติของตา ผู้ป่วย NF2 อาจมีความบกพร่องของการมองเห็น อันเนื่องมาจากสาเหตุต่างๆ อันได้แก่ cataracts, optic nerve meningiomas, retinal hamartomas และ epiretinal membrane (1,2,20,30) โดย cataracts จะพบได้ประมาณ 60-80% ของผู้ป่วย NF2 และลักษณะเฉพาะของ cataracts ในผู้ป่วย NF2 คือ เกิดการขุ่นที่บริเวณ posterior subcapsular ของเลนส์ตาในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของยีน NF2 อาจพบมีความบกพร่องของการมองเห็นตั้งแต่วัยเด็กเล็กได้ และที่สำคัญและจำเป็นอย่างยิ่ง คือต้องวินิจฉัยแยกโรค optic nerve meningiomas หรือ retinal hamartomas ในผู้ป่วยเด็ก NF2 ออกจากโรค retinoblastoma ให้ได้เสมอ

VI. อาการแสดงต่างๆ ของความผิดปกติของผิวหนังประมาณร้อยละ 70 ของผู้ป่วย NF2 จะมีอาการแสดงต่างๆ ของความผิดปกติบริเวณผิวหนัง แต่จะมีเพียงร้อยละ 10 ที่จะพบเป็นเนื้องอกของบริเวณผิวหนัง (1) อาการแสดงต่างๆ ของความผิดปกติบริเวณ ผิวหนังที่พบได้ในผู้ป่วย NF2 ได้แก่

(1) Plaque-like lesions ซึ่งจะเกิดขึ้นในผิวหนังชั้น intracutaneous และจะเห็นเป็นรอยนูนบนผิวหนังภายนอก บางครั้งอาจมีสีเข้มกว่าบริเวณผิวหนังโดยรอบ และบางครั้งอาจพบมีขนขึ้นบนรอยนูนนี้หนาแน่นกว่า

ผิวหนังบริเวณข้างเคียง

(2) Subcutaneous nodules ซึ่งสามารถคลำพบได้ และบางครั้งตรวจพบว่าเกิดขึ้นตามแนวของเส้นประสาทส่วนปลาย จึงกล่าวได้ว่า subcutaneous nodules เหล่านี้เกิดจากการบวมขึ้นของเส้นประสาทนั่นเอง

(3) Intracutaneous tumors ซึ่งพบว่าเป็นเนื้องอกของผิวหนังในชั้น intracutaneous เช่นเดียวกับที่พบได้ในผู้ป่วย neurofibromatosis type 1 (NF1) โดยบางครั้งสามารถพบได้ในผู้ป่วย NF2 เช่นกัน และพบอีกว่า intracutaneous tumors ที่พบในผู้ป่วย NF2 นี้จะเป็น schwannomas ได้มากกว่าเป็น neurofibromas

การวินิจฉัยกลุ่มอาการ NF2

Criteria ทางคลินิกสำหรับการวินิจฉัยกลุ่มอาการ NF2 : Criteria ทางคลินิกสำหรับ NF2 ได้ถูกบัญญัติขึ้นครั้งแรกโดยการตกลงร่วมกันที่ได้จาก NIH Consensus Conference (31) และต่อมาได้รับการปรับปรุงจนได้เป็น Manchester criteria ซึ่งพบว่ามี sensitivity ที่สูงในการวินิจฉัยโรค โดยไม่ได้ เปลี่ยนแปลง specificity (17,32)

การวินิจฉัยทางคลินิกสำหรับ NF2 จะอาศัยพื้นฐานของการมีหนึ่งข้อของคุณสมบัติต่างๆ ดังต่อไปนี้

- (1) Bilateral vestibular schwannomas
- (2) การมีญาติสายตรงระดับ first-degree เป็น NF2 และ
 - a) มี Unilateral vestibular schwannoma หรือ
 - b) มีอย่างน้อย 2 ความผิดปกติดังต่อไปนี้ : meningioma, schwannoma, glioma, neurofibroma, posterior subcapsular lenticular opacities
- (3) Unilateral vestibular schwannomas และมีอย่างน้อย 2 ความผิดปกติดังต่อไปนี้ : meningioma, schwannoma, glioma, neurofibroma, posterior

subcapsular lenticular opacities

(4) Multiple meningiomas และ

- a) มี Unilateral vestibular schwannoma หรือ
- b) มีอย่างน้อย 2 ความผิดปกติดังต่อไปนี้ :
schwannoma, glioma, neurofibroma, cataract

การวินิจฉัยทางคลินิกสำหรับกลุ่มอาการ NF2 สามารถยืนยันได้ด้วยการตรวจเลือดเพื่อค้นหาความผิดปกติทางพันธุกรรมของยีน NF2 หรือ การตรวจเพื่อค้นหาความผิดปกติทางพันธุกรรมของยีน NF2 ที่มีรูปแบบเดียวกัน จากเนื้อเยื่อของก้อนเนื้องอก 2 ตำแหน่งที่แตกต่างกันจากผู้ป่วยรายเดียวกัน (2)

การตรวจเพื่อคัดกรองหากกลุ่มอาการ NF2

เนื่องจากว่ามีผู้ป่วย NF2 จำนวนมากที่พบเป็นแบบ de novo NF2 คือเป็นแบบเฉพาะรายบุคคล โดยไม่มีประวัติในครอบครัว และอาจมาพบแพทย์ด้วยปัญหาต่างๆ ตั้งแต่ก่อนที่การวินิจฉัยทางคลินิกสำหรับ NF2 จะครบถ้วนตาม criteria เสียด้วย ดังนั้นการค้นพบผู้ป่วย NF2 แต่เนิ่นๆ จะมีความสำคัญอย่างยิ่งในการลดอาการแทรกซ้อนต่างๆ ของผู้ป่วยอันเกิดจากความผิดปกติของยีน NF2 ได้

ลักษณะของผู้ป่วยที่ควรได้รับการตรวจเพื่อคัดกรองหากกลุ่มอาการ NF2 ได้แก่ (33)

- 1) ผู้ที่มีญาติสายตรงระดับ first-degree ที่ได้รับการวินิจฉัย NF2 (ยกตัวอย่างเช่น พ่อ แม่ พี่ น้อง หรือบุตร)
- 2) ผู้ซึ่งได้รับการวินิจฉัยเป็น multiple spinal tumors (เช่น schwannomas หรือ meningiomas)
- 3) ผู้ซึ่งได้รับการวินิจฉัยเป็น cutaneous schwannomas
- 4) ผู้ซึ่งได้รับการวินิจฉัยเป็น vestibular schwannomas ที่มีอายุน้อยกว่า 30 ปี หรือได้รับการวินิจฉัยเป็น spinal tumor หรือ meningioma ที่มีอายุน้อยกว่า 20 ปี

ความจำเป็นในการตรวจเพื่อคัดกรองหากกลุ่มอาการ NF2 ในผู้ป่วย unilateral vestibular schwannoma ยังไม่ชัดเจน แม้ว่าผู้ป่วยเหล่านี้จะมีความเสี่ยงที่จะพัฒนาไปเป็น NF2 สูงกว่าบุคคลทั่วไป แต่ก็ยังไม่ถือเป็นข้อบ่งชี้สำหรับการตรวจเพื่อคัดกรองด้วยวิธีการตรวจหา germline mutations ยกเว้นในผู้ป่วย unilateral vestibular schwannoma ที่มีอายุน้อยกว่า 20 ปี (34)

การตรวจเพื่อประเมินในเบื้องต้นสำหรับผู้ป่วยที่สงสัยว่าจะเป็น NF2 จะประกอบไปด้วย

- (1) การซักประวัติของผู้ป่วยและครอบครัวโดยละเอียด
- (2) การตรวจร่างกายโดยละเอียด โดยเฉพาะการตรวจตาและผิวหนัง
- (3) การตรวจภาพถ่ายทางรังสีด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าของบริเวณสมองและไขสันหลัง (1)

สำหรับผู้ป่วยที่มีประวัติ NF2 ในครอบครัวที่ได้รับการตรวจพบว่ามี mutation ของยีน NF2 แล้ว ถือเป็นข้อบ่งชี้ให้เข้ารับการตรวจ เพื่อคัดกรองในระดับโมเลกุลร่วมด้วย

การวินิจฉัยแยกโรค

โรคหรือความผิดปกติที่ต้องวินิจฉัยแยกโรคจาก NF2 ได้แก่

- sporadic vestibular schwannoma
- neurofibromatosis type 1 (NF1)
- schwannomatosis
- familial syndrome of multiple meningiomas (2)

รายละเอียดของแต่ละโรคหรือความผิดปกติเหล่านี้จะได้กล่าวถึงในลำดับต่อไป

I. Sporadic vestibular schwannoma

Sporadic vestibular schwannoma นี้พบได้บ่อยในประชากรทั่วไป แม้ว่าเนื้องอกชนิดนี้จะพบว่าเป็นข้างเดียว แต่ในบางครั้งการวินิจฉัยว่าเป็น sporadic

vestibular schwannoma สำหรับผู้ป่วยบางรายอาจสับสนไม่ตรงไปตรงมาได้ สำหรับโอกาสความเป็นไปได้ของการตรวจพบมี unilateral vestibular schwannoma ที่เป็นอาการแสดงแรกของ NF2 จะขึ้นอยู่กัอายุของผู้ป่วย โดยในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 30 ปีจัดว่ามีความเสี่ยงสูงที่จะพัฒนาไปมี contralateral vestibular schwannoma ในเวลาต่อมาได้และผู้ป่วยในกรณีนี้จึงควรได้รับการตรวจเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิดและต่อเนื่อง ถึงแม้ว่าจะไม่มีประวัติ NF2 ในครอบครัวก็ตามยังมีความจำเป็นต้องคำนึงไว้เสมอว่ากลุ่มผู้ป่วยนี้อาจเป็น NF2 ชนิด de novo somatic mutation ที่มีภาวะ mosaicism ได้ (34,35) จากข้อมูลพบว่าผู้ป่วยซึ่งได้รับการวินิจฉัยเป็น vestibular schwannoma ที่มีอายุมากกว่า 30 ปี จะมีโอกาสเป็น NF2 ได้น้อย

II. Neurofibromatosis type 1 (NF1)

NF2 และ NF1 เกิดจากความผิดปกติของยีนที่อยู่ในโครโมโซมที่แตกต่างกัน แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วย NF2 และ NF1 อาจมีบางอาการแสดงที่เหมือนกันได้ ซึ่งสามารถทำให้เกิดความสับสนได้บ่อยครั้ง ความแตกต่างที่สำคัญระหว่าง NF1 และ NF2 มีดังนี้

(1) Lisch nodules ซึ่งเป็น pigmented hamartomas ของ iris ที่เมื่อตรวจตาของผู้ป่วยที่มี Lisch nodules นี้จะพบเป็นรอยย่นสีเข้มขึ้นของ iris โดย Lisch nodules นี้จะเป็นลักษณะจำเพาะของ NF1 และพบได้น้อยใน NF2

(2) Schwannomas ที่พบใน NF2 จะมีจำนวนน้อยมากที่จะพัฒนาเปลี่ยนแปลงไปเป็น malignant lesion ที่เรียกว่า neurofibrosarcoma หรือที่เรียกกันทั่วไปว่า peripheral nerve sheath tumor

(3) Spinal root tumors ที่มีลักษณะรูปร่างเป็น dumbbell shape สามารถพบได้ทั้งใน NF2 และ NF1 แต่พบว่า spinal root tumors ใน NF2 จะเป็น schwannomas ส่วนใน NF1 จะเป็น neurofibromas

(4) NF2 จะไม่สัมพันธ์กับความบกพร่องของพัฒนาการทางสมอง ซึ่งจะพบได้บ่อยใน NF1

III. Schwannomatosis

เป็นความผิดปกติทางพันธุกรรมชนิด autosomal dominant ที่พบได้น้อย ผู้ป่วย schwannomatosis สามารถตรวจพบได้ทั้ง intracranial และ peripheral schwannoma ซึ่งเกิดขึ้นได้ตั้งแต่บริเวณของ spinal roots, plexuses ไปจนถึงส่วนปลายของเส้นประสาท แต่จะไม่เกิดขึ้นที่ vestibular nerve schwannomatosis สัมพันธ์กับความผิดปกติของยีน SMARCB1 ซึ่งอยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 22 ก่อนเนื้องอก schwannoma ในผู้ป่วย schwannomatosis สามารถมี secondary mutation ของยีน NF2 ได้ แต่ความผิดปกตินี้จะไม่สามารถตรวจพบจากการศึกษาใน germline

IV. Familial syndrome of multiple meningiomas หรือที่มักเรียกว่า familial meningioma

เป็นความผิดปกติที่พบได้น้อย และมีรายงานในจำนวนที่จำกัด familial meningioma จะไม่สัมพันธ์กับความผิดปกติของยีน NF2 โดย multiple meningiomas มักพบในผู้สูงอายุเป็นส่วนใหญ่ สำหรับผู้ป่วยที่ตรวจพบเป็น single meningioma ขณะที่อายุน้อยกว่า 25 ปี ควรได้รับการตรวจประเมินโดยละเอียดเพื่อค้นหาความผิดปกติทางพันธุกรรมที่อาจซ่อนอยู่ได้ (24)

แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วย NF2

แนวทางในการดูแลรักษาผู้ป่วย NF2 นั้นค่อนข้างซับซ้อนและจำเป็นต้องอาศัยความร่วมมือจากผู้เชี่ยวชาญหลายสาขา เพื่อที่จะป้องกันและรักษาความผิดปกติรวมทั้งอาการแทรกซ้อนต่างๆที่อาจเกิดขึ้นได้กับผู้ป่วย หากสามารถทำได้ผู้ป่วยควรได้รับการดูแลรักษาโดยทีมสหสาขาอันประกอบไปด้วยผู้เชี่ยวชาญในการดูแลรักษาทั้งผู้ป่วย NF2 และสมาชิกในครอบครัวของผู้ป่วย NF2 ด้วย

1. แนวทางการรักษา Vestibular schwannomas:

เป้าหมายในการรักษา vestibular schwannomas สำหรับผู้ป่วย NF2 คือการสงวนการทำงานของเส้นประสาท vestibular nerve และสงวนคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยให้อยู่ในระดับที่ดี (1) ดังนั้นการตรวจพบว่ามีก้อนเนื้องอก vestibular schwannoma ไม่ได้ถือเป็นข้อบ่งชี้ในการทำการรักษาในทันที และประโยชน์ที่คาดว่าจะผู้ป่วยจะได้รับ ต้องมีการประเมินเปรียบเทียบกับความเสี่ยงที่จะเกิดกับผู้ป่วยหากจะทำการรักษาด้วยเสมอ ข้อบ่งชี้ที่จะทำการรักษา vestibular schwannoma ในผู้ป่วย NF2 โดยทั่วไป ได้แก่ การพบว่ามีความเสี่ยงที่ก้อนเนื้องอกจะกดเบียดก้านสมอง การได้ยินของผู้ป่วยเสื่อมลง และ/หรือการมี facial nerve dysfunction (2) หากเมื่อพิจารณาแล้วคิดว่ามีความจำเป็นหรือมีข้อบ่งชี้สำหรับผู้ป่วย NF2 แล้ว vestibular schwannoma โดยทั่วไปจะรักษาด้วยวิธีการผ่าตัด และการผ่าตัดรักษา vestibular schwannoma ในผู้ป่วย NF2 อาจซับซ้อนและยุ่งยากกว่าในผู้ป่วยที่ไม่ใช่ NF2 เนื่องจากว่าเนื้องอกที่พบในผู้ป่วย NF2 มักเป็นแบบ multifocal อีกทั้งเนื้องอกเหล่านี้มีโอกาสที่จะลุกลามไปถึง facial nerve ได้ซึ่งส่งผลให้การผ่าตัดรักษา vestibular schwannoma ในผู้ป่วย NF2 มีโอกาสที่จะทำอันตรายแก่ facial nerve ได้ด้วย (1) และถือเป็นปัญหาหลักเนื่องจากเส้นประสาท facial nerve ทำหน้าที่ควบคุม blink reflex และยังส่งกระแสประสาทบางส่วนไปควบคุม lacrimal gland ด้วย ซึ่งการสูญเสียความสามารถในการกะพริบตาและการหลั่งน้ำตาจะทำให้เกิดปัญหาอื่นๆเกี่ยวกับตาของผู้ป่วยตามมาได้อีกอย่างแน่นอน

ในปัจจุบันเทคนิคการฉายรังสีฟอกจุดได้มีบทบาทสำคัญในการรักษา vestibular schwannomas ในผู้ป่วยทั่วไปที่ไม่ใช่ NF2 ที่ได้รับการพิจารณาคัดเลือกอย่างเหมาะสมแล้ว ซึ่งโดยทั่วไปจะเป็นผู้ป่วยที่มีอายุสูงกว่าผู้ป่วย NF2 มาก ร่วมกับการตรวจพบว่ามีเนื้องอก vestibular schwannoma เพียงข้างเดียว ส่วนบทบาท

ของรังสีรักษาสำหรับ vestibular schwannomas ในผู้ป่วย NF2 ยังไม่ชัดเจน (36-39) การศึกษาต่างๆของการใช้รังสีรักษาในผู้ป่วย NF2 รายงานผลที่แตกต่างกันออกไป และยังขาดข้อมูลของการติดตามผู้ป่วยในระยะยาวอีกด้วย ยิ่งไปกว่านั้นยังพบอีกว่าการทำการผ่าตัดหลังจากผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยเทคนิครังสีฟอกจุดแล้วจะยากลำบากมากยิ่งขึ้น อีกทั้งยังมีความกังวลในเรื่องของการเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งทุติยภูมิในผู้ป่วย NF2 ที่ได้รับรังสีรักษาอีกด้วย (40-42) ในกรณีที่ผู้ป่วยมีความบกพร่องของการได้ยินที่รุนแรง อาจพิจารณาเทคนิคการทำ cochlear หรือ brain stem implants ซึ่งอาจช่วยผู้ป่วยให้ได้ประโยชน์บ้าง (43)

2. แนวทางการรักษา Meningioma:

ดังที่ได้กล่าวไว้ในตอนต้นแล้วว่า meningiomas ในผู้ป่วย NF2 สามารถเกิดขึ้นได้ทั้งในบริเวณ intracranial และใน spinal cord ที่บริเวณ intradural หรือ extramedullary สำหรับผู้ป่วย NF2 แล้วการรักษาหลักของ meningiomas คือการผ่าตัด สำหรับรังสีรักษาจะพิจารณาเมื่อการผ่าตัดสำหรับ meningiomas ไม่สามารถทำได้หรือทำได้เพียงบางส่วน (44) แต่อย่างไรก็ตามปัจจุบันยังขาดข้อมูลในการติดตามผู้ป่วย NF2 ระยะยาวที่ได้รับรังสีรักษาสำหรับ meningioma และเช่นเดียวกันกับบทบาทของรังสีรักษาสำหรับ vestibular schwannoma คือยังมีความกังวลในเรื่องของความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งทุติยภูมิจากรังสีรักษาอีกด้วย

3. แนวทางการรักษา Intramedullary spinal tumors:

สำหรับผู้ป่วย NF2 แล้ว ประมาณร้อยละ 75 ของ intramedullary spinal tumors จะพบเป็น ependymomas grade I หรือ II ซึ่งส่วนใหญ่จะได้รับการวินิจฉัยเมื่อผู้ป่วยได้รับการตรวจคัดกรองด้วยภาพถ่ายทางรังสีบริเวณไขสันหลังโดยธรรมชาติของโรคแล้ว ependymoma grade I หรือ II จะค่อยๆ โตขึ้นอย่างช้าๆ โดยไม่มี

อาการใดๆ เป็นระยะเวลานาน ซึ่งในกรณีนี้การรักษาที่เหมาะสมคือการเฝ้าติดตามตรวจดูอาการทางระบบประสาทของผู้ป่วยอย่างต่อเนื่องเป็นระยะเพื่อเฝ้าระวังโรคกลูกลาม และเมื่อผู้ป่วยมีอาการและจำเป็นต้องได้รับการรักษา ซึ่งพบได้ไม่บ่อยนักแล้ว ก็จะพิจารณาเลือกการรักษาด้วยการผ่าตัดมากกว่าที่จะเลือกการฉายรังสี

4. แนวทางในการรักษาด้วย Targeted therapy:

เนื่องจากมีการศึกษาที่พบว่า ยีน NF2 มีส่วนเกี่ยวข้องกับหลาย pathways ในระดับโมเลกุลที่สัมพันธ์กับการเจริญเติบโตของเซลล์และความเข้าใจถึงความสัมพันธ์เหล่านี้เองที่ส่งผลให้มีแนวโน้มความเป็นไปได้ของการใช้ targeted therapy ในการรักษาเนื้องอกที่พบในผู้ป่วย NF2 ยกตัวอย่างเช่น ยา bevacizumab ซึ่งมีรายงานพบว่าการใช้ยา bevacizumab นี้ในการรักษาผู้ป่วย NF2 ที่มี vestibular schwannomas ที่กลูกลามจำนวน 12 ราย พบว่า ก้อนเนื้องอกมีขนาดลดลงอย่างน้อย 40% (45,46)

5. แนวทางในการดูแลสมาชิกในครอบครัวของผู้ป่วย NF2:

สำหรับครอบครัวของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยยืนยันกลุ่มอาการ NF2 แล้ว การตรวจเพื่อคัดกรองสำหรับสมาชิกในครอบครัวที่มีความเสี่ยงถือว่ามีความสำคัญและจำเป็นต้องค้นหาเพื่อการวินิจฉัยแต่เนิ่นๆ (1)

การตรวจหาความผิดปกติตั้งแต่ในครรภ์สามารถทำได้หากทราบความผิดปกติทางพันธุกรรมที่จำเพาะแน่นอนแล้ว (2) แต่อย่างไรก็ตาม ควรระลึกไว้ว่าการตรวจคัดกรองเพื่อหาความผิดปกติทางพันธุกรรมสำหรับผู้ป่วย NF2 ไม่ได้มีค่า sensitivity เป็น 100% ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมของยีน NF2 จึงควรได้รับการติดตามและตรวจด้วยวิธีต่างๆ ดังต่อไปนี้ร่วมด้วย (1,2) :

(1) การตรวจภาพถ่ายทางรังสีด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าของบริเวณสมองและไขสันหลัง โดยแนะนำให้เริ่ม

ตรวจที่อายุ 10-12 ปี แล้วหลังจากนั้นให้ตรวจซ้ำทุก 2 ปี จนกระทั่งอายุได้ 20 ปี จึงให้ตรวจซ้ำทุก 3 ปี (1) และเมื่อใดก็ตามที่ตรวจพบมีเนื้องอกไม่ว่าจะเป็นที่บริเวณใด ให้ทำการตรวจซ้ำทุกปี

(2) การตรวจการได้ยินรวมทั้งการตรวจ brainstem auditory evoked response แนะนำให้ตรวจทุกปี

(3) การตรวจตาโดยจักษุแพทย์

(4) การตรวจผิวหนังเพื่อค้นหา cutaneous lesions

สำหรับสมาชิกเด็กๆ ที่ไม่พบมีความผิดปกติของยีน NF2 ก็ไม่มีความจำเป็นที่จะต้องตรวจใดๆ เพิ่มเติม

การพยากรณ์โรคและธรรมชาติของกลุ่มอาการ NF2

โดยทั่วไปแล้วผู้ป่วย NF2 ที่เกิดมีเนื้องอกในรูปแบบต่างๆ จนแสดงอาการในช่วงอายุประมาณ 20 ปี (17) อาการแสดงนำที่พบบ่อยในผู้ป่วยเด็กคือ เนื้องอกของผิวหนังและความผิดปกติต่างๆ ของตา ดังนั้นการวินิจฉัยกลุ่มอาการ NF2 ในเด็กนั้น ส่วนใหญ่จึงค่อนข้างล่าช้า (23,47) แม้ว่าจะมีการเฝ้าติดตามผู้ป่วย NF2 ที่ดี รวมทั้งการมีทางเลือกของวิธีการรักษาต่างๆ ในการรักษาเนื้องอกและความผิดปกติต่างๆ ที่ตรวจพบ แต่ผู้ป่วย NF2 ก็ยังคงมีอัตราการเกิดทุพพลภาพที่สูงและระยะเวลาการรอดชีวิตที่ค่อนข้างสั้น (1)

ดังที่ได้กล่าวไปข้างต้นแล้วว่า vestibular schwannomas ในผู้ป่วย NF2 นั้นรักษายากกว่าในผู้ป่วยทั่วไปที่ไม่ใช่ NF2 เพราะลักษณะของเนื้องอก vestibular schwannomas ในผู้ป่วย NF2 มักเป็นแบบ multifocal และ lobular (48) และเนื่องด้วยเหตุผลนี้ประกอบกับการมีพยาธิสภาพทั้งสองข้างจึงทำให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะหูหนวกในที่สุด

การสูญเสียสมดุการทรงตัวเนื่องจากเส้นประสาทสมองคู่ที่ 8 ถูกทำลายจากเนื้องอกรวมกับการมีความบกพร่องทางสายตา และกล้ามเนื้ออ่อนแรง ล้วนมีส่วนทำให้ผู้ป่วย NF2 จำนวนมากมีความจำเป็นต้องพึ่งล้อเข็นตั้งแต่วัยผู้ใหญ่ตอนต้น

ระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วย NF2 นั้นค่อนข้างสั้น เนื่องจากเนื้องอกและความผิดปกติในรูปแบบต่างๆ ที่สามารถเกิดขึ้นได้ดังที่กล่าวไปการศึกษาในช่วงทศวรรษที่ 1970s และ 1980s รายงานว่าระยะเวลาการรอดชีวิตภายหลังจากการวินิจฉัยกลุ่มอาการ NF2 แล้วคิดเป็นระยะเวลาเฉลี่ย 15 ปี โดยพบว่าอายุขัยเฉลี่ยคือ 36 ปี (17,49,50) แต่อย่างไรก็ตาม เป็นที่ยอมรับกันว่าการวินิจฉัยโรคแต่เนิ่น และการมีวิธีการรักษาที่มีประสิทธิภาพที่ดีขึ้นจะช่วยให้ผลการรักษาผู้ป่วย NF2 ดีขึ้นตามไปด้วย (33,51)

บทสรุป

1. Neurofibromatosis type 2 (NF2) คือกลุ่มอาการที่เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมแบบ dominant ซึ่งเป็นสาเหตุให้เกิดเนื้องอกชนิดต่างๆ ของระบบประสาทในผู้ที่มีความผิดปกตินี้ โดย NF2 เกิดจากความผิดปกติของยีน NF2 โดยยีน NF2 นี้มีหน้าที่ผลิตสาร merlin ซึ่งเป็นโปรตีนที่สัมพันธ์กับเยื่อหุ้มเซลล์และทำหน้าที่เป็น tumor suppressor

2. อาการแสดงทางคลินิกของกลุ่มอาการ NF2 พบได้หลายรูปแบบได้แก่ bilateral vestibular schwannomas ซึ่งถือว่าพบได้บ่อยที่สุด และพบในผู้ป่วย NF2 เกือบทุกราย นอกจากนี้ยังพบมีเนื้องอกของระบบประสาทชนิดอื่นๆ อันได้แก่ intracranial meningiomas, schwannomas ของเส้นประสาทสมองคู่อื่นๆ และ spinal tumors ชนิดต่างๆ รวมทั้งยังพบมีภาวะ neuropathies และความผิดปกติต่างๆ ของตาและผิวหนังได้บ่อยอีกเช่นกัน

3. การวินิจฉัยโรคทางคลินิกสำหรับกลุ่มอาการ NF2 จะใช้หลักการของ National Institute of Health Consensus Criteria ซึ่งต่อมาได้รับการปรับปรุงจนได้เป็น The Manchester Criteria สำหรับการวินิจฉัยแยกโรคต่างๆ ออกจาก NF2 ประกอบไปด้วย sporadic unilateral vestibular schwannomas, neurofibromatosis type 1, schwannomatosis และ familial meningiomas

4. แม้ว่าวิธีการรักษาความผิดปกติต่างๆ ที่พบในผู้ป่วย NF2 จะคล้ายคลึงกับวิธีการรักษาความผิดปกติอื่นๆ ในผู้ป่วยทั่วไปที่ไม่ใช่ NF2 แต่ผู้ป่วย NF2 ยังมีความต้องการทีมสหสาขาวิชาชีพในการดูแลและให้การรักษาเพื่อหวังผลในการลดและหลีกเลี่ยงภาวะทุพพลภาพที่อาจเกิดขึ้นได้จากการรักษา

REFERENCES

1. Evans DG. Neurofibromatosis type 2 (NF2): a clinical and molecular review. *Orphanet J Rare Dis* 2009; 4:16.
2. Evans DG. Neurofibromatosis 2 [Bilateral acoustic neurofibromatosis, central neurofibromatosis, NF2, neurofibromatosis type II]. *Genet Med* 2009; 11:599.
3. Asthagiri AR, Parry DM, Butman JA, et al. Neurofibromatosis type 2. *Lancet* 2009; 373:1974.
4. Seizinger BR, Martuza RL, Gusella JF. Loss of genes on chromosome 22 in tumorigenesis of human acoustic neuroma. *Nature* 1986; 322:644.
5. Rouleau GA, Merel P, Lutchman M, et al. Alteration in a new gene encoding a putative membrane-organizing protein causes neuro-fibromatosis type 2. *Nature* 1993; 363:515.

6. Trofatter JA, MacCollin MM, Rutter JL, et al. A novel moesin-, ezrin-, radixin-like gene is a candidate for the neurofibromatosis 2 tumor suppressor. *Cell* 1993; 72:791.
7. Evans DG, Ramsden RT, Shenton A, et al. Mosaicism in neurofibromatosis type 2: an update of risk based on uni/bilaterality of vestibular schwannoma at presentation and sensitive mutation analysis including multiple ligation-dependent probe amplification. *J Med Genet* 2007; 44:424.
8. Kluwe L, Mautner V, Heinrich B, et al. Molecular study of frequency of mosaicism in neurofibromatosis 2 patients with bilateral vestibular schwannomas. *J Med Genet* 2003; 40:109.
9. 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.
10. Evans DG, Wallace AJ, Wu CL, et al. Somatic mosaicism: a common cause of classic disease in tumor-prone syndromes? Lessons from type 2 neurofibromatosis. *Am J Hum Genet* 1998; 63:727.
11. Selvanathan SK, Shenton A, Ferner R, et al. Further genotype--phenotype correlations in neurofibromatosis 2. *Clin Genet* 2010; 77:163.
12. 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.
13. Evans DG, Howard E, Giblin C, et al. Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service. *Am J Med Genet A* 2010; 152A:327.
14. Antinheimo J, Sankila R, Carpen O, et al. Population-based analysis of sporadic and type 2 neurofibromatosis-associated meningiomas and schwannomas. *Neurology* 2000; 54:71.
15. Parry DM, Eldridge R, Kaiser-Kupfer MI, et al. Neurofibromatosis 2 (NF2): clinical characteristics of 63 affected individuals and clinical evidence for heterogeneity. *Am J Med Genet* 1994; 52:450.
16. Mautner VF, Lindenau M, Baser ME, et al. The neuroimaging and clinical spectrum of neurofibromatosis 2. *Neurosurgery* 1996; 38:880.
17. Evans DG, Huson SM, Donnai D, et al. A clinical study of type 2 neurofibromatosis. *Q J Med* 1992; 84:603.
18. Bosch MM, Boltshauser E, Harpes P, Landau K. Ophthalmologic findings and long-term course in patients with neurofibromatosis type 2. *Am J Ophthalmol* 2006; 141:1068.
19. Ragge NK, Baser ME, Riccardi VM, Falk RE. The ocular presentation of neurofibromatosis 2. *Eye (Lond)* 1997; 11 (Pt 1):12.
20. Ragge NK, Baser ME, Klein J, et al. Ocular abnormalities in neurofibromatosis 2. *Am J Ophthalmol* 1995; 120:634.

21. MacCollin M, Mautner VF. The diagnosis and management of neurofibromatosis 2 in childhood. *Semin Pediatr Neurol* 1998; 5:243.
22. Mautner VF, Lindenau M, Baser ME, et al. Skin abnormalities in neurofibromatosis 2. *Arch Dermatol* 1997; 133:1539.
23. Evans DG, Birch JM, Ramsden RT. Paediatric presentation of type 2 neurofibromatosis. *Arch Dis Child* 1999; 81:496.
24. Evans DG, Watson C, King A, et al. Multiple meningiomas: differential involvement of the NF2 gene in children and adults. *J Med Genet* 2005; 42:45.
25. Perry A, Giannini C, Raghavan R, et al. Aggressive phenotypic and genotypic features in pediatric and NF2-associated meningiomas: a clinicopathologic study of 53 cases. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001; 60:994.
26. Larson JJ, van Loveren HR, Balko MG, Tew JM Jr. Evidence of meningioma infiltration into cranial nerves: clinical implications for cavernous sinus meningiomas. *J Neurosurg* 1995; 83:596.
27. Patronas NJ, Courcoutsakis N, Bromley CM, et al. Intramedullary and spinal canal tumors in patients with neurofibromatosis 2: MR imaging findings and correlation with genotype. *Radiology* 2001; 218:434.
28. Dow G, Biggs N, Evans G, et al. Spinal tumors in neurofibromatosis type 2. Is emerging knowledge of genotype predictive of natural history?. *J Neurosurg Spine* 2005; 2:574.
29. Sperfeld AD, Hein C, Schroder JM, et al. Occurrence and characterization of peripheral nerve involvement in neurofibromatosis type 2. *Brain* 2002; 125:996.
30. McLaughlin ME, Pepin SM, Maccollin M, et al. Ocular pathologic findings of neurofibromatosis type 2. *Arch Ophthalmol* 2007; 125:389.
31. Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Arch Neurol* 1988; 45:575.
32. Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC, et al. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA* 1997; 278:51.
33. 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.
34. Evans DG, Ramsden RT, Gokhale C, et al. Should NF2 mutation screening be undertaken in patients with an apparently isolated vestibular schwannoma?. *Clin Genet* 2007; 71:354.
35. Mohyuddin A, Neary WJ, Wallace A, et al. Molecular genetic analysis of the NF2 gene in young patients with unilateral vestibular schwannomas. *J Med Genet* 2002; 39:315.
36. Kida Y, Kobayashi T, Tanaka T, Mori Y. Radiosurgery for bilateral neurinomas associated with neurofibromatosis type 2. *Surg Neurol* 2000; 53:383.

37. 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.
38. Roche PH, Regis J, Pellet W, et al. [Neurofibromatosis type 2. Preliminary results of gamma knife radiosurgery of vestibular schwannomas]. *Neurochirurgie* 2000; 46:339.
39. Rowe JG, Radatz MW, Walton L, et al. Clinical experience with gamma knife stereotactic radiosurgery in the management of vestibular schwannomas secondary to type 2 neurofibromatosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74:1288.
40. Baser ME, Evans DG, Jackler RK, et al. Neurofibromatosis 2, radiosurgery and malignant nervous system tumours. *Br J Cancer* 2000; 82:998.
41. Evans DG, Birch JM, Ramsden RT, et al. Malignant transformation and new primary tumours after therapeutic radiation for benign disease: substantial risks in certain tumour prone syndromes. *J Med Genet* 2006; 43:289.
42. Balasubramaniam A, Shannon P, Hodaie M, et al. Glioblastoma multiforme after stereotactic radiotherapy for acoustic neuroma: Case report and review of the literature. *Neuro Oncol* 2007; 9:447.
43. Neff BA, Wiet RM, Lasak JM, et al. Cochlear implantation in the neurofibromatosis type 2 patient: long-term follow-up. *Laryngoscope* 2007; 117:1069.
44. Wentworth S, Pinn M, Bourland JD, et al. Clinical experience with radiation therapy in the management of neurofibromatosis-associated central nervous system tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73:208.
45. Mautner VF, Nguyen R, Kutta H, et al. Bevacizumab induces regression of vestibular schwannomas in patients with neurofibromatosis type 2. *Neuro Oncol* 2010; 12:14.
46. Plotkin SR, Stemmer-Rachamimov AO, Barker FG 2nd, et al. Hearing improvement after bevacizumab in patients with neurofibromatosis type 2. *N Engl J Med* 2009; 361:358.
47. Ruggieri M, Iannetti P, Polizzi A, et al. Earliest clinical manifestations and natural history of neurofibromatosis type 2 (NF2) in childhood: a study of 24 patients. *Neuropediatrics* 2005; 36:21.
48. Sobel RA. Vestibular (acoustic) schwannomas: histologic features in neurofibromatosis 2 and in unilateral cases. *J Neuropathol Exp Neurol* 1993; 52:106.
49. Evans DG, Huson SM, Donnai D, et al. A genetic study of type 2 neurofibromatosis in the United Kingdom. I. Prevalence, mutation rate, fitness, and confirmation of maternal transmission effect on severity. *J Med Genet* 1992; 29:841.
50. Evans DG, Huson SM, Donnai D, et al. A genetic study of type 2 neurofibromatosis in the United Kingdom. II. Guidelines for genetic counselling. *J Med Genet* 1992; 29:847.
51. Baser ME, Friedman JM, Aeschliman D, et al. Predictors of the risk of mortality in neurofibromatosis 2. *Am J Hum Genet* 2002; 71:715.

