

## نورو فیبروماتوزیس نوع II

معصومه روزبهانی - عضو کادر آموزشی گروه شنوایی شناسی دانشگاه علوم پزشکی ایران

اکرم کثیری قهی - دانشجوی کارشناسی ارشد شنوایی شناسی

### مقدمه

نوروفیبروماتوزیس II (NF2) احتمالاً اولین بار توسط ویس هارت در ۱۸۲۰ توصیف شد. گرچه گزارشات بعدی در مورد بیماران مبتلا به نوروفیبروماتوزیس نوع I توسط فون رکلینهازن<sup>۱</sup> داده شد ولی گزارشات متفاوتی از موارد NF2 در خلال این قرن موجب گردید که این ضایعه به عنوان قسمتی از بیماری رکلین هازن تلقی گردد. هر چند بسیاری از گزارشات روی فقدان تومورهای پوستی یا لکه‌های شیر قهوه‌ای در بیماران و خانواده‌های مبتلا به شوانومای وستیبولار دو طرفی تاکید دارد. (یانگ و همکاران ۱۹۷۱؛ گاردنر و فرزیر ۱۹۳۰) اما جداسازی نهایی NF1 و NF2 در ۱۹۷۸ صورت گرفت. در این سال جایگاه ژن NF1 روی کروموزوم ۱۷ و جایگاه ژن NF2 روی کروموزوم ۲۲ شناسایی شد که اینکار با بررسی ارتباط بین ژنها در روی یک کروموزوم صورت گرفت. چنین نتایجی همراه با افزایش شواهد بالینی حاکی از این است که این دو ضایعه به دو بیماری مشخص دلالت می‌کند. موسسه‌های ملی بهداشت با موافقت عمومی در سال بعد بیانیه‌ای منتشر کردند که در آن رسماً این دو از هم جدا گردید. نگرشی که هنوز به طور گسترده رایج می‌باشد این است که شوانوماهای وستیبولار بعنوان قسمتی از NF1 اتفاق می‌افتد که اکنون منسوخ شده است. گزارشات قبلی بوضوح حاکی از این است که NF1 ناشی از NF2 می‌باشد.

NF2 یک بیماری ارثی غالب است و این قابلیت را دارد که افراد مبتلا، مستعد ظهور و گسترش شوانومای وستیبولار (معمولاً دو طرفی)، شوانوماهای دیگر اعصاب جمجمه‌ای، اعصاب نخاعی و محیطی، مننژیوماهای داخل جمجمه‌ای (شامل عصب بینایی) و داخل نخاعی و درجات پائینی از تومورهای بدخیم CNS (تومورهای اپاندیمی<sup>۲</sup>، گلیوماها) گردند. دو مطالعه بزرگ اکنون فنوتیپ بالینی آن را تأیید کرده است معیارهای تشخیصی پیشنهاد شده برای NF2 در جدول ۱ نشان داده شده است.

معیار NIH اصلی گسترش یافته و نیز شامل بیمارانی می‌شود که فاقد تاریخچه خانوادگی بوده و دارای شوانوماهای چندگانه و یا مننژیوماها می‌باشند. اما این معیار شامل حال آنانی نمی‌شود که هنوز تومورهای عصب هشت دو طرفه در آنها رشد نیافته است.

در افراد ممکن است مننژیوماهای جمجمه‌ای یا تومورهای نخاعی طولانی قبل از ظهور شوانوماهای وستیبولار بروز کند. از آنجاییکه حداقل در ۵۰٪ از موارد، موتاسیون غالب و جدید نشان می‌دهند بنابراین در این باره معیارهای جدید جامع‌تر هستند. شیوع خصوصیات محیطی و تومورهای CNS در سه مطالعه بالینی عمده (کانترو و همکاران ۱۹۸۰، اوانزو و همکارانش ۱۹۹۸، یانگ و همکارانش ۱۹۹۴) در جدول ۲ نشان داده است.

جدول ۱- معیارهای تشخیص برای NF2

| معیارهای اصلی  | معیارهای اضافه شده  |
|--|---|
| ۱. شوانومای وستیبولار دو طرفی<br>یا:<br>۲. تاریخچه خانوادگی NF2<br>به همراه:<br>۲a. شوانومای وستیبولار یکطرفی<br>یا:<br>۲b. دو مورد از ضایعات: مننژیوما، گلیوما، نوروفیروما، شوانوما | (a) کلسیفیکاسیون مغزی نیز باید به لیست در ۲b اضافه شود.<br>(b) تشخیص NF2 می‌تواند در افرادی با شوانومای وستیبولار یکطرفی انجام شود که این مورد باید به ۲b اضافه شود.<br>(c) تشخیص NF2 می‌تواند در فردی با مننژیومای چندگانه (۲ تا یا بیشتر) صورت گیرد به همراه: شوانومای وستیبولار یکطرفی<br>یا:<br>دو مورد از ضایعات: گلیوما، نوروفیروما، شوانوما، آب مروارید، کلسیفیکاسیون مغزی |
| حاجب عدسی شکل زیر کپسول (بخصوص کپسول مغزی)<br>خلفی   |   |

جدول ۲- سن شروع و شیوع انواع تومورها در بیماری NF2

| پاری و همکارانش ۱۹۹۴ | اوانزو همکارانش ۱۹۹۲ | کاترو همکارانش ۱۹۸۰ |                                  |
|----------------------|----------------------|---------------------|----------------------------------|
| ۶۳                   | ۱۲۰                  | ۷۳                  | تعداد موارد                      |
| ۳۲                   | ۷۵                   | ۱۷                  | تعداد خانواده‌ها                 |
| ۱۷                   | ۴۵                   | ۰                   | موارد جدا شده                    |
| ۲۰/۳                 | ۲۲/۲                 | ۲۰/۴ (از ۵۹)        | سن شروع (برحسب سال)              |
| %۴۹                  | %۴۵                  | %۱۸                 | مننژیوما                         |
| %۶۷                  | %۲۵/۸                | ناشناخته            | تومورهای نخاعی                   |
| %۶۷                  | (از ۱۰۰)%۶۸          | (۷۳)/۳۲             | تومورهای پوستی                   |
| ناشناخته             | (۱۰۰)%۱۰             | ناشناخته            | تومورهای پوستی بیش‌تر از ۱۰ مورد |
| %۴۷                  | (۱۰۰)%۴۳             | (۳۱)/۴۲             | لکه‌های شیرقهوه‌ای               |
| %۸۱                  | (۹۰)%۳۸              | -                   | آب مروارید                       |
| %۱/۶                 | %۴/۱                 | ناشناخته            | آستروسیتوما                      |
| %۳/۲                 | %۲/۵                 | ناشناخته            | (تومور سلولهای عصبی)             |
| ۴/۸                  | %۴/۱                 | ناشناخته            | ایاندیموها                       |
|                      |                      | ناشناخته            | مننژیومای غلاف چشمی              |

## بررسی شیوع

شیوع NF2 یک در ۴۰۰۰۰-۳۵ تولد است. (اوانزو همکارانش ۱۹۹۲ a). با توجه به اینکه در بسیاری از موارد خصوصیات عارضه تا دهه سوم یا بعد از آن رشد نمی‌کند و نیز بسیاری از بیماران قبل از این زمان می‌میرند از این رو تشخیص واقعی تنها ۱ در ۲۰۰۰۰۰ نفر است. میزان شیوع سالیانه ۱ در ۲۳۵۵۰۰۰ است و هر سال در هر ناحیه بهداشتی در انگلستان اضافه می‌شود.

## معرفی

در اکثر موارد NF2 با نشانه‌هایی مانند کاهش شنوایی، وزوز و عدم تعادل یا سرگیجه، ظهور می‌یابد که این نشانه‌ها عموماً به شوانومای وستیبولار نسبت داده می‌شود و معمولاً این گونه نشانه‌ها در آغاز به صورت یکطرفه بروز می‌یابند. با این وصف، حداقل در بیست درصد از موارد این بیماری ابتدا به صورت گرفتاری منژیومیای جمجمه‌ای یا تومور نخاعی جلوه‌گر می‌شود.

گاهی اوقات یک تومور پوستی در دوران کودکی جایجا می‌شود و این ممکن است منجر به تشخیص اشتباه NF1 گردد. تنها حدود ۱ تا ۲ درصد از بیماران NF2 معیارهایی برای تشخیص NF1 به همراه دارند (موسسات ملی بهداشت، ۱۹۸۸) و حتی این میزان هم می‌تواند بعد از ملاحظات دقیق مستثنی گردد. از طرفی دلیل قانع کننده‌ای وجود ندارد که بیماران یک شکل ترکیبی از نوروفیبروماتوزیس را داشته باشند. آب مروارید در دوران کودکی نیز معمول است و شاید بتوان در بالغ بر ۲۰٪ از موارد NF2 قبل از بروز هر گونه توموری مشاهده نمود. این نشانه به خودی خود بعید است که درمانگر را در تشخیص آگاه کند. اما وجود تاریخچه خانوادگی، یا وجود بیمار جوانی که مبتلا به کاهش شنوایی دو طرفی یا شوانومای وستیبولار یک طرفی است، درجه بالایی از شک و تردید را بوجود می‌آورد. بعد از معاینه دقیق با دستگاه Slit Lamp یک حاجب عدسی شکل در خلف<sup>۳</sup> در بالغ بر ۸۰٪ از موارد NF2 دیده شد.

همچنین در بیماران ممکن است بیماریهای سیستم عصبی

رشد یابد که این بیماریها ناشی از تومورهای شناخته شده یا تومورهای دیگر CNS نیستند.

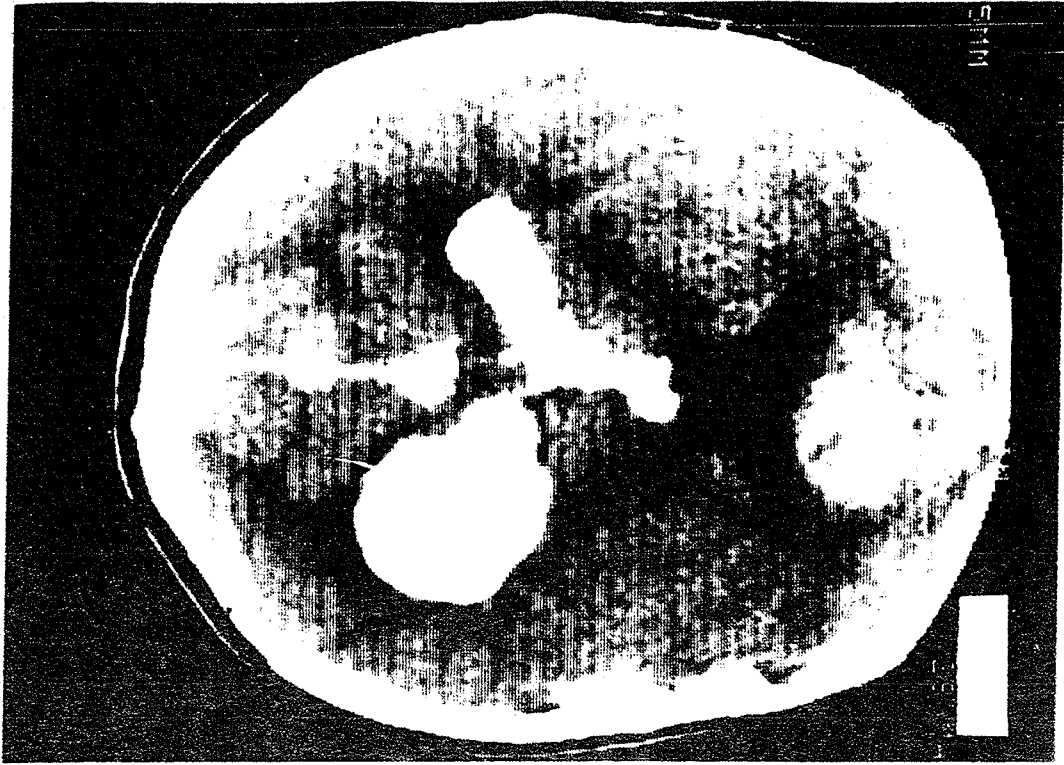
## تشخیص

اگر معیارهای موجود در جدول ۱ جامه عمل پوشیده شود NF2 را می‌توان تشخیص داد. گروههای متعددی از افراد وجود دارند که بایستی آنان را در زمره افراد در معرض خطر قلمداد نمود، لذا ضروری است بررسیهای بیشتری در مورد آنان انجام شود. اینها شامل آنهایی هستند که تاریخچه خانوادگی NF2 دارند. بیمارانی که زیر سن ۳۰ سالگی با شوانوماهای وستیبولار یکطرفی یا منژیوما دیده می‌شوند، بیمارانی با تومورهای نخاعی چندگانه (شوانوماها یا منژیوما) و بیمارانی که حداقل خصوصیات پوستی نوروفیبروماتوزیس را دارند، اما این مشخصات NF1 کافی نیست. استاندارد طلایی برحسب دقت تشخیص، استفاده از تصویربرداری MRI Scan با تزریق گالدونیم است (در شکل ۱ ببینید).

این تصویربرداری باید هم شامل تصویربرداری از نخاع و هم از جمجمه باشد گرچه معاینه دقیق چشم و پوست از اهمیت تشخیص والایی برخوردار است. همچنین امروزه احتمال تشخیص از DNA پیش علامتی<sup>۴</sup> نیز وجود دارد. (ذیل عنوان ژنتیک مرور فرماید)

## درمان

تا زمانی که ژن درمانی به یک طرح پیشنهادی ایده‌آل تبدیل شود، درمان جراحی اصلی‌ترین تدبیر برای بیماران NF2 است. رفع کلی تومورهای عصب ۸ با حفظ شنوایی در یک یا دو گوش بندرت بدست می‌آید و در موارد زیادی لزومی ندارد که درمان صحیح صورت گیرد. بیمارانی که در آنها ابتدا تومورهای چندگانه به سرعت رشد می‌کنند نیاز به ارزیابی دقیق است و همچنین به عنوان اولین اقدام ضروری است تومورهای نخاعی یا دیگر تومورهای جمجمه‌ای برداشته شوند. بیماران دیگر از خانواده‌هایی با سیر بیماری ملایم‌تر تمایل به وجود تومورهای عصب ۸ دو طرفی در دهه سوم یا چهارم زندگی دارند و از این میان تعداد اندکی



شکل ۱. تصویر MRI با تزریق گادولینیم که شوانومای وستبولار دو طرفی را نشان می‌دهد.

تومورهای نخاعی یا داخل جمجمه‌ای دیگر وجود نداشته باشد که اگر باشد نادر است. سیر بیماری بطور نسبی خوش خیم و از رشدی آهسته برخوردار است و شنوایی ممکن است تا پایان عمر حفظ شود. تشخیص بین این دو زیر گروه به همان خوبی که تعریف شده بطور کامل ممکن نیست. اما با این حال برای شناسایی ماهیت ناهمگن و متباین عارضه مفید است.

در اکثر موارد ناکامی در حفظ شنوایی باعث می شود که پیشنهاد کنیم که تومور باید مراقبت شود تا یکی از دو موقعیت ذیل حاصل گردد:

یا شنوایی بطور طبیعی از دست رفته باشد که در این مورد ضرورتی برای القاء و حفظ تومور وجود ندارد یا اینکه تومور به اندازه‌ای است که صرفنظر از تاثیری که روی شنوایی دارد از نظر نورولوژیک لازم است برداشته شود.

در نمونه بعدی برداشتن ناقص تومور ممکن است اجازه دهد که شنوایی باقی بماند گرچه انجام عمل جراحی وقتی که تومورها کوچک هستند یک شانس واقعی است که شنوایی برای مدت زمان طولانی حفظ شود. با این حال از روشهای دیگر حفظ شنوایی مثل جراحی تشعشعی استرئوتاکتیک<sup>5</sup> نیز استفاده می شود. اما پیامدهای طولانی مدت این درمان هنوز بطور کامل ارزیابی نشده است.

اغلب ضایعات عصب هشتم از اهمیت و فوریت کمتری نسبت به تومورهای نخاعی برخوردار هستند زیرا تومورهای نخاعی ممکن است فرد را تهدید به مشکلات مثانه‌ای یا فلج نیمه تحتانی بدن نمایند. بعلاوه چنانچه درمان شوانوماهای وستیبولار طراحی شود یک شاخص خیلی خوب برای اینکه ما همه تومور را برداریم وجود دارد و آن اطمینان از این است که هیچ ضایعه‌ای در عصب صورتی موجب نگردد. اهمیت مراکز هماهنگ و مرتبط با هم در سطح منطقه‌ای یا فرامنطقه‌ای که دارای تجربه در این زمینه باشند برای پرداختن به همه جنبه‌های NF2، ضروری به نظر می رسد.

### شنوایی

اکثریت قریب به اتفاق افراد مبتلا به NF2 بطور کامل ناشنوا خواهند شد. بیمارانی که دارای شوانوماهای وستیبولار دو

طرفه بوده اعصاب شنیداری آنان نیز قطع می باشد، بی تردید از مزایای کاشت حلزون متداول نمی توانست بهره ببرند. فعالیت کلینیک‌هااس ایسر (Hous Ear) در لوس آنجلس مشخص کرد که کاشت ساقه مغز شنیداری (ABI) نقش مفیدی در توانبخشی این دسته از افراد دارد. ABI هسته‌های حلزونی را بطور مستقیم تحریک می کنند نتایج اولیه، توانایی در شنیدن نویز محیطی، تمایز قائل شدن بین بلندیهای مختلف و افزایش مهارت‌های لب خوانی را نشان می دهد. ترجیحاً قبل از اینکه کاهش شنوایی ایجاد شود بیماران باید به جستجوی راههای دیگر ارتباطی (لب خوانی، زبان اشاره) تشویق شوند.

### ژنتیک

مطالعات زیادی ماهیت ارثی اتوزومال غالب NF2 را تایید کرده است. ژن مزبور درجه بالایی از نفوذ را دارد و تقریباً همواره در اواخر ۵۰ سالگی ظاهر می گردد. کلید اصلی مکان تقریبی ژن با کشف ناهنجاریهای کروموزوم ۲۲ در منزویوما حاصل شد. این مسئله در سطح ملکولی در چندین تومور مختلف از یک بیمار NF2 با نشان دادن کاهش هتروزیگوت طبیعی (اصلی) برای مارکرهای کروموزوم ۲۲q تایید شد. این یک شاخص اصلی بود که ژن NF2 متوقف کننده تومور است. و پیش از پیدایش تومور ضروری است این ژن با دو کپی فعال شود.

ارتباط مارکرها روی کروموزوم ۲۲ در یک خانواده بزرگ تایید شده و مطالعات بیشتر نشان داد که فنوتیپ NF2 قریب به یقین توسط یک ژن واحد روی کروموزوم ۲۲q سبب می شود. سپس با کشف‌هایی در اوایل دوره جنینی در خانواده‌های NF2 که یکی از آنها ژن زنجیره سنگین نورومیلان را درگیر می نمود، محل ژن بیشتر مشخص گردید.

ژن NF2 سرانجام خود به عنوان کدگذار غشاء سلولی مربوط به پروتئینی بنام مرلین یا شوانومین شناسایی گردید. مطالعات چندی اکنون ره آورد طبیعی (اصلی) این ژن و حذف تومور توسط آن در بیماران NF2 تایید می کند. روشهای استاندارد ردیابی جهش یا موتاسیون مانند

SSCP<sup>6</sup> (تعداد شکلی تک زنجیره‌ای) یا DGGE (روشی است که پروتئین را دناتور<sup>7</sup>، و آن را روی یک ژل گذاشته و به برق متصل می‌کنند. بدین ترتیب در اثر جریان الکتریسته اجزای ماده از هم جدا شده و روی ژل حرکت می‌کنند<sup>8</sup>) بین ۳۵ و ۶۰٪ موتاسیون‌های سببی را ردیابی می‌کند. اکثر این موتاسیون‌ها موتاسیون ناقص کننده اندامها هستند. این بدان معناست که می‌توان روشهای غربالگری سریعی چون، آزمایش نقص پروتئین<sup>9</sup> به کار گرفت. در ابتدا نشانه‌هایی از همبستگی ژنوتیپ / فنوتیپ وجود دارد. معمولاً یک فنوتیپ ملایم با بیشترین موتاسیون‌های تغییر شکل دهنده (که تولید پروتئین کامل را افزایش خواهد داد) یا موتاسیونهای حذف (که هیچ پروتئینی تولید نمی‌شود) مشاهده می‌گردد. موتاسیون‌های قطع (ناقص کننده) (که ممکن است یک محصول ژنی نسبی را بوجود آورد) تمایل به بروز فنوتیپ‌های شدیدتر دارند. این امر ممکن است مربوط به اثر منفی ژن غالب (بر روی پروتئین باشد که موجب می‌شود پروتئین جهش یافته دو بخش گردد. بخشی از آن طبیعی و بخش دیگر که کمتر آزاد<sup>10</sup> می‌باشد به مهار تومور اختصاص می‌یابد. اکنون تشخیص پیش‌گویانه در اکثریت خانواده‌هایی که دارای دو نفر معیوب و یا بیشتر می‌باشند با تجزیه و تحلیل زنجیره وقایع با استفاده از Flanking Marker<sup>11</sup> امکان پذیر می‌باشد. وقتی که موتاسیونی در یک فرد معیوب شناسایی می‌شود ۱۰۰٪ آزمایشات تخصصی برای آن خانواده قابل دسترسی است. با این حال ردیابی موتاسیون امری زمان بر و پرهزینه است و علل موتاسیون ممکن است آشکار نگردد. در بیشتر خانواده‌هایی که بیش از یک فرد معیوب دارند بررسی ارتباط بین ژنهایی که روی یک کروموزوم قرار گرفته‌اند تنها آزمایش مطلوب به شمار می‌رود. این آزمایش با استفاده از مارکرهای کناری یا درونی ژنی بیش از ۹۹ درصد اطمینان فراهم می‌نماید. حال اگر یک منحنی زندگی از این زاویه نگاه شود، احتمال خطر برای یک فرد ۳۰ ساله غیر معیوب که دارای Scan طبیعی و نتیجه DNA مطلوب است فوق العاده ناچیز می‌باشد. اطمینان ۱۰۰٪ فقط می‌تواند با شناسایی موتاسیون‌های خاص خانوادگی بدست آید.

دلیل اخیر پیشنهاد می‌کند بیمارانی که پیش از این مبتلا به شوانوماسیس قلمداد می‌شوند در واقع دارای شکل گوناگونی از NF2 می‌باشند. در این حالت تومورها به طور وسیعی محدود به پوست و ستون فقرات بوده و عصب هشت کمتر درگیر می‌گردد. اکنون دریافتند در بیمارانی که شکل متفاوتی از بیماری را نشان می‌دهند در حقیقت موتاسیون در ژن NF2 رخ می‌دهد. بنابراین شوانومای وستیبولار نباید نتیجه اجتناب ناپذیر هر بیماری که بعلت موتاسیون در ژن NF2 اتفاق می‌افتد در نظر گرفته شود.

### عوامل اصلاحی

شواهدی وجود دارد دال بر اینکه اگر بیماری از مادر به ارث رسیده باشد، وضعیت ممکن است رو به وخامت برود. البته این نیز می‌تواند ناشی از کاهش تناسب ژنتیکی مردان باشد با این توضیح که آقایان اثرات به مراتب خفیف‌تری در زاد و ولد نشان می‌دهند. دلیلی برای نشان‌گذاری ژنتیکی (بیان انتخابی ژن بسته به اینکه آیا از مادر به ارث رسیده یا از پدر) ژن‌های روی کروموزوم ۲۲q وجود ندارد. بنابراین این گزارشات از تاثیر یک ژن مادری ممکن است نادرست باشد. بعضی از داده‌ها وقوع قبل از موعد مقرر (وخامت عمومی بیماری در نسل‌های متوالی) را پیشنهاد می‌کند. اما همانطوریکه مثلاً دردیس تروفی میوتونیک<sup>12</sup> دیده می‌شود، پیش‌بینی صحیح نامحتمل بنظر می‌رسد. قبلاً سیر وخامت بیماری در زنان معیوب پیشنهاد می‌گردید. البته بررسی‌های کاملتر حاکی از آن است که علت اساساً بر روی منتریوما است تا اینکه ناشی از رشد و توسعه شوانوما باشد. در کل، سیر بیماری NF2 در تمامی خانواده‌ها یکسان ظاهر نمی‌شود. بعضی خانواده‌ها و معدودی از آنانی که دارای هر تومور CNS دیگر غیر از شوانومای وستیبولار باشند از سیربیماری ملایم‌تر با شروع دیررس و کمی برخوردارند. در حالیکه خانواده‌های دیگر از سیر تندتر بیماری با شروع زودرس و نیز مرگ بعلت بیماری تومور چند گانه رویرو می‌باشند. گواه اولیه در مورد همبستگی ژنوتیپی امیدوارکننده است و ممکن است به خوبی پیش‌بینی در رابطه با فرایند بیماری بدست دهد. معهذاً حتی در جفت‌های مونوزیگوت

سیر بیماری یکسان نیست و بیشتر وابسته به رخداد‌های اتفاقی مثل کاهش دومین آلل NF2 خواهد بود.

## احتمالات دیگر

مکان‌یابی و تولید مثل ژن NF2 یک گام اصلی به جلو بود. این امر منجر به این شد که تشخیص دقیق در صورتی ممکن است که موتاسیون خاصی بتوان یافت. و احتمال پیش بینی سیر بیماری بواسطه ژنوتیپ / فنوتیپ وجود دارد. این مسئله در خانواده‌هایی که اعضای معیوب دیگر وسعت بیماری را نشان می‌دهند چندان اهمیتی ندارد، اما نگاه به سرعت احتمالی پیشرفت تومور و خطر تومورهای دیگر در بیمارانی با موتاسیون جدید می‌تواند بسیار مفید باشد. گرچه آزمایش پیش بینی کننده DNA اکنون با استفاده از مارکرهای ژن در دسترس هستند. اما به طور متداول تقاضای کمی برای

## پی‌نوئیس:

تشخیص قبل از تولد وجود دارد. یک انتخابی که کمتر بحث‌انگیز است تشخیص قبل از جایگزینی است و این در یک زمینه محدود برای بیماریهایی مثل پولیپ‌های غده‌ای خانوادگی و فیروز مثانه یا کیسه صفرا ارزیابی شده است. امید واقعی این است که کشف ژن و پروتئین تولیدی آن مرلین / شوانوماین منجر به توسعه ژن درمانی بدنی می‌شود. بطور مشهودی دور نمای NF2 امیدوار کننده به نظر می‌رسد. این بعلت فقدان تنوع بین افراد با موتاسیون‌های مشابه و کاهش گرفتاری ژنهای دیگر در تومورهایشان است. استفاده از حذف کننده تومورها (در مواقعی که تومور وجود دارد) از طریق بکارگیری حاملین ویروسی یا ترکیب مجدد ژن NF2 به طور مستقیم، پیشرفتهای بیشتر در آگاهی ما است اما می‌تواند بسیار کارساز و فوق‌العاده باشد.

3-Posteriorl Lenticular

5- Stereotactic radio Surgery

6- Single Strand conformation polymorphism

8- Denaturing Gradient Gel Electrophoresis):

DGGE

9- Protein in truncation test

۱-رکلین اختلالی در متابولیسم آهن است.

۲-Epandim2: پوشش درونی بطنهای مغز و مجرای مرکزی نخاع

۴-مطالعه DNA در فردی که بیماری را بروز نمی‌دهد.

۷-فی الواقع دناتور یعنی طبیعت چیزی را از آن گرفتن

۱۰-توام شدن یا دو قلو شدن

۱۱-علامت گذاری‌های کناری (در سرورته هر ژن دو مارکر وجود دارد که شروع و خاتمه آن را علامتگذاری می‌کند).

۱۲-بیماری که با سختی و آتروفی پیش رونده عضلات مشخص می‌شود.

## منابع:

Evans, D.G.R. 1996. Neurofibromatosis Type II. In A. Martini. A. Read. D. Stephens (eds). *Genetics and Hearing Impairment*. 1st ed., London: Whurr Publishers, Ltd.