

關於 NF2

邱信宗 李銘仁

NF2 的介紹

神經纖維瘤症 II 型(下稱 NF2)是一種基因疾病，NF2 大多導致神經系統上—包括在腦部、脊椎神經及周邊神經—長出良性腫瘤的疾病。

NF2 在全世界不分人種、種族、性別，其發生率約二萬五千分之一。NF2 可由 NF2 的父及/或母遺傳給下一代；也可能是非 NF2 的父及母生出有 NF2 的下一代。NF2 在從前稱為中樞神經纖維瘤症或是雙邊聽神經纖維瘤症(BAF)。

本手冊是以簡單的訊息來介紹 NF2 複雜的症狀。我們希望您可以由手冊來瞭解 NF2，並以此與醫療人員討論。

NF2 患者可在醫療上得到頗多的照護，來過比較正常及健康的生活。最近於 NF2 醫療發展上有新的進展，均會加惠於 NF2 患者。

我們希望您能瀏覽美國兒童腫瘤協會網址(www.ctf.org)，來注意新的醫療訊息。也鼓勵醫事人員能參加 NF 年度討論會，其訊息亦提供於該網頁上。

其他種神經纖維瘤症

總共有 3 種不同的 NF：NF1 型、NF2 型及神經鞘纖維瘤。這三種疾病，是不同的臨床症狀、不同的基因變異點的疾病，但是他們共通點是會在神經上長出多發性的良性腫瘤。以下是區別 NF1 型、神經鞘纖維瘤的簡單敘述。

NF1 型是 NF 較常見型，也是常見的神經疾病。其發生率是 3000 分之 1，在兒童期即會有症狀產生。其症狀特徵是皮膚上的咖啡斑、腋下及鼠蹊的小雀斑、皮膚上或身體較裏層長瘤等。偶爾腫瘤會長在腦部或脊椎神經。NF1 亦可能會有非腫瘤併發症，如學習障礙、骨頭及骨骼異常及心血管缺陷等症狀。

神經鞘纖維瘤型是最近才由 NF 分類出來的不同型疾病。本型與 NF2 型有一些共通處。其發生率是 40,000 分之 1。本型因神經鞘纖維瘤不會長在內耳前庭，因此不會導致聽力喪失。但是，本型因會在患者神經上長神經鞘纖維瘤，而引起慢性疼痛。症狀的嚴重程度則因人而異。目前的推測，本型患者大都是基因突變而來(非來自上一代的遺傳)；而來自上一代家族遺傳，估計只有 10%的機率。

NF2 的併發症

前庭神經鞘瘤--患者幾乎都會在內耳神經(此處稱為第八對腦神經)上長瘤。第八對腦神經包括 2 個部份：一是前庭神經，是將平衡訊息傳輸予腦部；另一是聽神經，是將聲音訊息傳輸予腦部。因為他們長在第八對腦神經的前庭神經處，這種腫瘤稱為前庭神經鞘瘤。稱為神經鞘纖維瘤，是因為他們長在神經鞘細胞上。神經鞘細胞的功能是用來支撐及保護神經細胞。NF2 的前庭神經鞘瘤會長在雙側的前庭神經上。

NF2 在第八對腦神經異常的初期症狀包含耳鳴、聽力喪失及平衡問題。前庭神經鞘瘤的成長速度是因人、因時而異。

患者聽力將因前庭神經鞘瘤的成長而受影響，但是腫瘤的大小不一定與患者所保留的聽力有一定的比例。前庭神經鞘瘤可能長大至壓迫到腦幹區，並會阻礙到對腦部有緩衝作用的腦液正常流動。患者在游泳時，因前庭神經的問題，有可能於水下無法分辨方向，所以須避免單獨游泳。

聽力喪失主要是因必要的前庭神經鞘瘤移除手術而起。但也有在手術前，即因單側的前庭神經鞘瘤而引起該側的聽力喪失。一般情形，聽力會維持數月至數年才完全喪失；但也有數日至數星期即喪失聽力的情形。

非前庭神經鞘瘤—雖然腫瘤長在第八對腦神經系統是 NF2 常有的，但是神經鞘瘤也可能長在其他的神經系統。這些非前庭神經鞘瘤所引起的症狀，視腫瘤生長的

位置而定。

神經鞘瘤長在脊椎神經根上，將可能導致身體部位的麻木；或是壓迫到脊椎神經，造成腿部的無力或麻木。而有一些患者，雖然脊椎上長有神經鞘瘤，但其脊椎神經卻與其腫瘤共存，而且終其一生沒有症狀產生。神經鞘瘤長在腋下及鼠蹊的神經上，可能對該側的手及腳造成無力衰弱情形。因手術移除腫瘤可能有其他症狀產生，所以一般只有觀察，如非必要是不作手術。

神經鞘瘤也會長在皮膚或皮下。皮膚上的小腫瘤有時在其上可見到長毛。因腫瘤不大且長在不明顯的位置，有時會於診療時被忽略。皮膚上的神經鞘瘤在患者生命早期可能會出現，可以作為 NF2 其他症狀不明顯時用來確診。皮膚上的腫瘤，大都不會有神經上醫療的問題，但是，可能有外觀上或因衣服磨擦引起疼痛。

腦膜瘤—是長在腦膜的良性腫瘤，可能只長一顆，也可能是多發性的。約 50-75% 的 NF2 患者有腦膜瘤。而腦膜瘤亦是非 NF2 患者最常見的腦部腫瘤。

神經膠質瘤—約 20% 的 NF2 患者有神經膠質瘤，其只長在脊椎上。只有 1/5 的患者，須用手術移除。有神經膠質瘤患者，須以 MRI 追蹤檢查。

白內障及其他眼睛問題—有些 NF2 患者有少年型的白內障，或是其他影響視力的眼疾，因此須由熟悉 NF2 的醫師定期做仔細的檢查。

症狀開始的年齡

NF2 症狀開始的年齡因人而異。大部分在 15 歲以後或是 25 歲以前，NF2 症狀開始產生。但是，也有在小孩時就發現症狀；也有直到 40 或 50 歲以後才發現症狀的。

有些患者從開始有症狀的數年後，才確診為 NF2。因 NF2 的腫瘤長得很慢，可能

須數年後才造成症狀。

家族性遺傳的 NF2 患者，可能由家人的病程，來預測自己的病程。但是自發性基因突變的患者，就無法由家人的病程來預估。數種臨床測試可用來評估 NF2 的病程。

NF2 的診斷

NF2 通常是由神經科醫師由臨床檢查測試及 MRI 攝影等來診斷。最近，NF2 一般不用抽血來檢測，因為有些患者的基因突變點不一定可由血液檢查得到，而只能由其腫瘤組織來檢測出(因是體細胞鑲嵌突變造成)。

但是，有時未能確診的患者，還是須由血液或腫瘤組織來檢測出。最廣為引用 NF2 的定義，是根據美國國家衛生研究院而來。因此，有下列情況即符合 NF2 的定義：

1. 有雙側前庭神經鞘瘤，或是
2. 第一等親中，有人罹患 NF2。及/或是
 - a. 單側前庭聽神經鞘瘤，或是
 - b. 以下任 2 例：
 - 神經鞘瘤 • 腦膜瘤
 - 神經膠質瘤 • 神經纖維瘤
 - 少年型的白內障

NF2 的臨床測試

一旦確診為 NF2 時，一些臨床測試將有助於患者的病況瞭解。最常做的是核磁共振（MRI）以追蹤瘤的大小及聽力測驗。眼睛檢查則是第三種建議的檢查。

MRI 一可用來仔細分析人體內部。最常用於掃描腦部，但也用來掃描脊椎及四肢。

MRI 是以強力磁場作用於人體四周。有些病人會被注射顯影劑，來增加腦部顯像度。MRI 並沒有 X 光。利用前後次的 MRI 比對，可以評估腫瘤的成長速度及大小。MRI 提供重要資訊的評估，例如，腫瘤小卻生長迅速時，比緩慢成長的大腫瘤，更須特別留意。

聽力測驗—雖然 MRI 可清楚的提供詳細的人體內部訊息，但是卻無法直接評估人體的執行功能及程度。聽力測驗可以測試第八對腦神經系統的執行功能。聽力測驗是在隔音室帶上耳機測試。不同大小及高低音將提供予受測者並紀錄之。由聽力測驗增加了來自 MRI 資料的判讀性。多次的聽力測驗提供了當腫瘤成長時對於聽力影響程度的瞭解。

NF2 的治療

目前 NF2 的治療只有外科手術及放射線治療。目前研究人員正在研發有效的藥物，來縮小或停止 NF2 腫瘤的生成。自 1993 年即開始 NF2 的研究與可能的藥物發展，其遠景是樂觀的。美國兒童腫瘤協會每年均支助研發藥物、各型討論年會、獎助金等，其成果可於其網頁上瀏覽。

大部分的 NF2 患者，終其生均有過手術的經驗。而長在腦部或脊椎上的腫瘤，以手術來移除會有使神經受損的風險，造成神經方面的問題。因此，手術的得與失，須要詳細的評估。通常，NF2 手術是由醫學中心對 NF2 腫瘤有經驗的外科醫師來執行。

如因腫瘤所長的位置及大小不適合動手術時，可考慮放射線治療。同樣的，放射線治療也是有得與失的好處及風險，須要醫師詳細評估。有些醫師會採用先進的加馬刀放射手術的腦部治療方式。

聽力喪失是 NF2 的主要問題之一。因此必須定期的由醫師進行聽力測驗，患者如有聽力喪失感覺時，亦須主動回診檢查。雖有少數患者可在腫瘤成長早期，經手

術得以保存聽力；但是大多數的患者會在數十年內，因腫瘤成長而導致聽力喪失。因聽力喪失的過程很緩慢，因此大部份的醫師會讓患者瞭解聽力可能喪失的事實。輕中度聽障時，助聽器可大幅改善患者生活；重度及完全聽力喪失時，則可由手語及讀唇語來溝通。

近 20 年來，在腦移植手術有很大的進度。人工電子耳(Cochlear implant)及聽覺腦幹植入(Auditory Brain Stem Implant)兩種手術，都曾經用於 NF2 患者。這兩種移植手術，都是將聲音先轉換成電子信號，以此來刺激神經系統。人工電子耳是藉由刺激第八對腦神經系統，但是大多數的 NF2 的前庭聽神經鞘瘤，損壞了由此進入腦神經系統的通道。在這種情形下，醫師將採用聽覺腦幹植入手術，將聲音電子信號直接輸入至腦神經系統。

儘管如此，只有少數的 NF2 患者受惠於聽覺腦幹植入手術。因為這種手術，並不是真正提供了聲音信號予腦神經系統，所以必須要配合讀取唇語，才会有好的效果。另外，患者在手術後必須定期回診，來調整聲音電子信號。因此，患者須先與醫師討論，自己是否適合此一手術。

醫療照護及心理輔導的詢求

NF2 患者須定期由瞭解 NF2 症狀的醫師診療。

NF2 患者對於自己可能會有的症狀會有心理壓力。擔憂自己須醫療照護及自己感覺不若常人等問題均可能衝擊著患者。社工人員的心理輔導及精神科醫師的協助，將有助於患者。NF 病友會或是協會的成立，除病友相互支持外，將有助於 NF 的研究、醫療照護及社會的瞭解及關懷等功能。

NF2 的基因

NF2 的致病基因，是位於第 22 對染色體上單一基因的突變或改變。基因的突變或改變並不是因人所處的外在環境因素，例如暴露於 X 光、抽煙等。而是因精子

或卵子在形成時，即有該基因的突變或改變。

有時，此基因突變是發生在正常精子及卵子結合後才發生的。這種情況因只會影響身體某部分的細胞，因此稱為鑲嵌型 NF2。

NF1 的致病基因，是位於第 17 對染色體上單一基因的突變或改變，因此是與 NF2 完全不同的疾病。同時有 NF1 及 NF2 二種疾病的患者，其可能性太小，因此可以不必考慮此一情形。在此要說明的是，NF1 及 NF2 是 2 個完全不同的基因。

所謂的 NF2 患者，其意是指患者其 1 對 NF2 基因中，最少有 1 個基因與一般人的 NF2 基因不同。一般人是具有正常的 1 對 NF2 基因。

NF2 是體染色體顯性遺傳的疾病。這些染色體可由父或母親遺傳給其子女。顯性的意義，是指只要有任一基因改變或有致病基因存在時，即會引起疾病的出現；也就是即使有一股正常的基因配上另一股顯性的致病基因時，亦將無法倖免於疾病的意思。NF2 只要一股基因異常即會致病，因此 NF2 可由父親或母親任一方是 NF2 者，遺傳給下一代。

NF2 的致病基因可由父親或母親一方遺傳給下一代；也可能父親或母親都不是 NF2 患者，但是卻有 NF2 的下一代，這種情況稱為基因之自然突變。這意謂著每一家庭都有可能發生 NF2 的機會。

只要有 NF2 的致病基因，不論是來自遺傳或自然突變，就有 50% 的機率產下 NF2 的孩子。因此，也有 50% 的機率產下沒有 NF2 致病基因的孩子，而這沒有 NF2 的孩子，將不會遺傳 NF2 致病基因給其下一代。也就是說，NF2 是不會隔代遺傳的。夫妻本身不是 NF2，而產下有 NF2 的孩子者，如夫妻再生下一胎有 NF2 的孩子，並不是有 50% 的機率。而只是比一般夫妻有稍微高產下 NF2 的機率。

基因

人體是由無數個細胞所構成。細胞核內由染色體的化學物質組成。每一細胞內，共有 23 對，也就是 46 個染色體。每對染色體，其一股是來自父親；另一股是來

自母親。

基因即是由染色體內的 DNA（去氧核糖核酸）所組成。DNA 提供了生物構造功能所有的藍圖與訊息，以供細胞合成蛋白質並建造組織，從而表現了所有生命的特性，如形態、組成成份等。就如染色體是成對的，基因也是成對的。估計人體約有 30,000 個基因以特定的排序，存在於 23 對染色體內。其中一對染色體，稱為性染色體，是男女不同的；另外 22 對染色體，稱為體染色體，則是男女相同的。

基因的作用

當基因作用時，不同的基因依其功能在細胞內運作著。不同基因有不同的功能，如眼睛顏色或人體內生化學物質生成的控制等。有些基因只是開-關其他基因的功能。這些化學作用的總合—即是由一顆細胞開始，發展成為人體生命所須的各種基能。

基因的突變

當基因突變或改變，基因的結構將改變。因此基因傳輸至細胞的命令將改變或停止。發生此問題時將會有嚴重的情形產生，並可能引起基因疾病。

決定是否生小孩

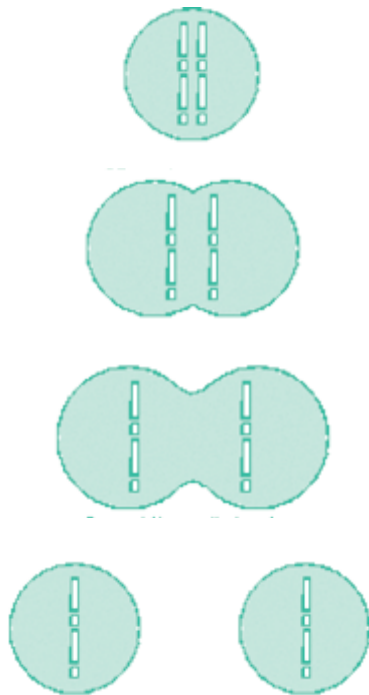
當夫婦一方是 NF2 時，可能有生小孩上的顧慮。這個問題除了自己的決定，是無法由他人代為決定的。有些夫婦的決定是生下孩子，不論孩子是否為 NF2。有些夫婦則決定不生小孩，或是領養小孩。

遺傳諮詢可以提供一些資訊給予夫婦，使夫婦有足夠的資料，來做成對其有利的決定。遺傳諮詢員可以提供諮詢資料、個案分析及解釋可能的替代方法，如產前檢查、領養或人工授精的解釋。遺傳諮詢員提供予夫婦足夠的資料，使其做出最好的決定。大多數的醫學中心均提供了遺傳諮詢服務。

NF2 遺傳為何是 50%機率

卵子及精子細胞是將遺傳訊息，由上一代遺傳至下一代。卵子及精子細胞各有 23 對染色體，其與身體其他細胞內的染色體是一樣的。當卵子及精子細胞成熟過程中，須先進行特殊的細胞分裂—減速分裂，亦即卵子或精子細胞將發展為只有各對染色體內的一股染色體的成熟細胞。

過程如下：



1. 卵子或精子細胞內的染色體是成對的。

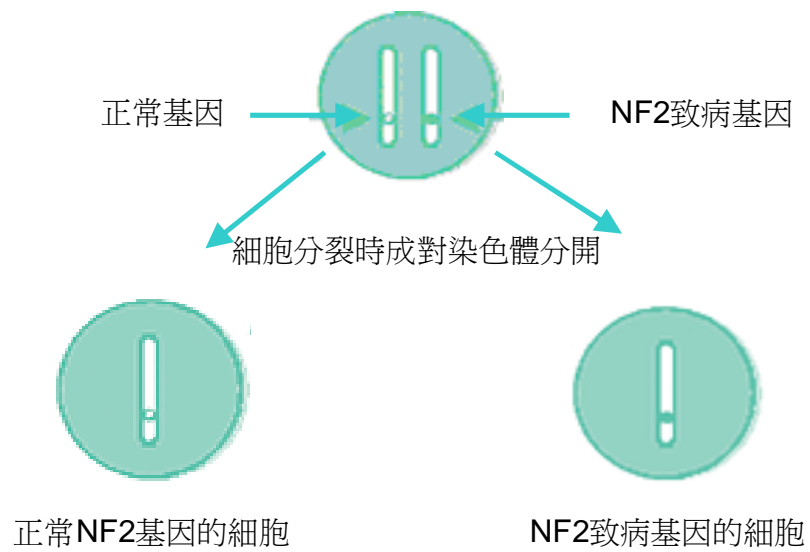
2. 成對的染色體分裂。

3. 細胞開始分裂。

4. 細胞分裂為 2 個成熟細胞。各細胞擁有原來一對染色體的一股染色體。

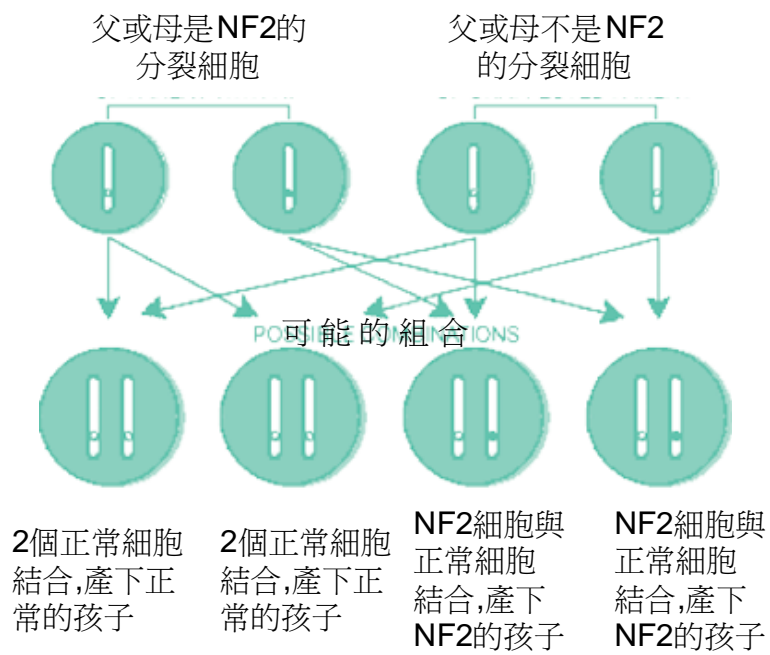
當卵子及精子細胞—各有 23 個單一股染色體—結合，成為有 46 個(23 對)染色體的新細胞，即將由此開始人體新生命的發展。

下圖是 NF2 基因所在的染色體，包括一股有 NF2 致病基因染色體及其另一股正常基因染色體。



NF2 患者將有 2 種分裂的細胞，一種是導致懷孕時有 NF2 致病基因，而生下 NF2 小孩的細胞；另一種是懷孕時用到了正常 NF2 基因細胞，產下沒有 NF2 致病基因的孩子。

當父或母只有一方是 NF2 患者，在生小孩時，其細胞組合有 4 種可能性。2 種組合會有 NF2 的小孩；另 2 種則不會有 NF2 的小孩：



因此，每次懷孕時，小孩會有 50%機率遺傳了 NF2 基因。小孩也有 50%機率，遺傳了 2 個正常的基因，而免於 NF2。