



Analysis of Genetic Mutations and the Clinical Manifestations of Neurofibromatosis Type 2 in Korea: A Single Institutional Experience

Hyun Tag Kang¹ , Jae Yong Lee², Yun Ji Lee¹, Se A Lee¹, Byung Ryul Jeon³, and Jong Dae Lee¹

¹Departments of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, ³Pathology, Soonchunhyang University College of Medicine, Bucheon Hospital, Bucheon; and

²Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Soonchunhyang University College of Medicine, Seoul Hospital, Seoul, Korea

국내 제2형 신경섬유종증 환자의 유전자 돌연변이와 임상증상 분석

강현택¹ · 이재용² · 이윤지¹ · 이세아¹ · 전병열³ · 이종대¹

순천향대학교 의과대학 부천병원 이비인후-두경부외과학교실,¹ 병리학교실,³

순천향대학교 의과대학 서울병원 이비인후-두경부외과학교실²

Received September 17, 2020

Revised November 19, 2020

Accepted November 19, 2020

Address for correspondence

Jong Dae Lee, MD, PhD
Department of Otorhinolaryngology,
Soonchunhyang University
College of Medicine,
170 Jomaru-ro, Wonmi-gu,
Bucheon 14584, Korea
Tel +82-32-621-5015
Fax +82-32-621-5016
E-mail ljdent@schmc.ac.kr

Background and Objectives Neurofibromatosis type 2 (NF2) is a rare autosomal dominant disorder characterized as bilateral vestibular schwannoma (VS), various brain and spinal tumors. This study is aimed to investigate the relationship between the genotypes and phenotypes of NF2 found in the Korean population.

Subjects and Method We retrospectively reviewed 11 patients who were diagnosed with NF2 and observed them for more than a year. NF2 gene mutations were detected using Sanger sequencing and multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA). The mutations were classified into tissue mosaicism, classic, and severe genotypes according to the UK NF2 genetic severity score. Tumor load was assessed by reviewing MR images and audiological findings were analyzed.

Results We identified 7 cases (63.6%) of mutations from 11 patients who were diagnosed with NF2. While three patients showed classic and four showed severe genotypes, four patients were presumed as tissue mosaicism. The patients with severe genotypes didn't show more severe clinical manifestations in terms of tumor load and hearing. Four patients with tissue mosaicism were detected in the older age group than those with mutation. Of the five patients who had serviceable bilateral hearing at the initial diagnosis, all maintained their serviceable hearing during the follow-up.

Conclusion Our results, which showed that the clinical manifestations of NF2 found in the Korean population have no correlation with the genotype findings, are not in agreement with previous studies. However, further studies with larger sample sizes are needed to give more appropriate counsel. Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2021;64(10):703-10

Keywords Genetic; Mutation; Neurofibromatosis type 2.

서론

제2형 신경섬유종증(neurofibromatosis type 2, NF2)은 2번 염색체에 있는 NF2 종양 억제 유전자의 변이로 인해 말초신경 또는 중추신경 조직에서 다발성 종양이 발생하는 매우 드문 질환이다. 상염색체 우성으로 유전되는 제2형 신경섬유종증은 약 60000명당 1명 정도의 유병률을 보이며,¹⁾ 이 질환에 이환된 환자들은 신경계, 눈, 피부 병변이 발생하게 된다. 양측성 전정신경초종(vestibular schwannoma)은 제2형 신경섬유종증 환자에서 가장 흔하게 보이는 임상 양상이나 다른 뇌신경, 척수신경, 말초신경에서도 신경초종(schwannoma)이 발생할 수 있다. 양측성 전정신경초종이 있거나, 일측성 전정신경초종인 경우에도 수막종(meningioma), 신경교

종(glioma), 신경섬유종(neurofibroma), 백내장(cataract)이 있는 경우 제2형 신경섬유종증으로 진단할 수 있다. 자세한 진단 기준은 Table 1에 기술하였다.^{2,3)}

영국의 유전적 중증도 점수(Genetic Severity Score) 지표는 제2형 신경섬유종증 환자들의 유전자형에 따라 표현형을 분류한 것이다(Table 2). 돌연변이에 따라서 조직 섞임증(tissue mosaicism), 전형적(classic), 중증(severe)의 세 가지 분류로 나누며, 제2형 신경섬유종증 환자들의 예후를 추측하여 환자를 상담하거나 수술적 처치나 정위적 방사선 치료를 결정할 때 참고지표로 사용한다.⁴⁾

미국과 유럽에서는 제2형 신경섬유종증의 유전형과 표현형의 연관성이 잘 규명되어 있다. 일반적으로 절단형 돌연변이(truncating mutation)를 가질수록 심한 임상 증상이 나타나며,

Table 1. NF2 clinical diagnostic criteria

Primary finding	Additional features needed for diagnosis
Bilateral VS	No needed
First degree relative with NF2	Unilateral VS OR Any 2 other NF2-associated lesions: meningioma, schwannoma, glioma, neurofibroma, cataract
Unilateral VS	Any 2 other NF2-associated lesions: meningioma, schwannoma, glioma, neurofibroma, cataract
Multiple meningiomas	Unilateral VS OR Any 2 other NF2-associated lesions: neurofibroma, cataract

NF2: neurofibromatosis type 2, VS: vestibular schwannomas. Adapted from Arden-Holmes, et al. J Child Neurol 2017;32(1):9-22.³⁾

Table 2. UK NF2 Genetic Severity Score

Genetic severity	Subcategory	Clinical characteristics	Definition
1 Tissue mosaic	1A	Presumed tissue mosaicism	Meets clinical criteria for sporadic NF2 but not confirmed molecularly with identical NF2 mutations detected in two separate tissue samples
	1B	Confirmed tissue mosaicism	Mosaic NF2 confirmed molecularly with identical NF2 mutations detected in two or more separate tissue samples
2 Classic	2A	Mild NF2	Full or mosaic NF2 mutation identified in blood excluding those found in group 2B or 3: Missense mutations; In-frame deletions and duplications; Deletions involving the promotor region or exon 1; Splice site mutations in exons 8–15; Truncating mutations of exon 1; Mosaicism in blood for mutations other than truncating mutations in exons 2–13
	2B	Moderate NF2	Full or mosaic NF 2 mutation identified in blood including: Splicing mutation involving exons 1–7; Large deletion not including the promotor or exon 1; Truncating mutations in exons 14–15; Mosaic in blood for a truncating mutation in exons 2–13
3 Severe	3	Severe NF2	Full NF2 truncating mutation exons 2–13

NF2: neurofibromatosis type 2. Adapted from Halliday, et al. J Med Genet 2017;54(10):657-64.⁴⁾

절단부 돌연변이(splice site mutation), 체세포 섞임증(somatic mosaicism), 과오 돌연변이(missense mutation)인 경우 상대적으로 늦은 나이에 증상이 나타나는 편이라 알려져 있다.⁵⁻⁹⁾

저자들이 조사한 바에 따르면, 아시아에서는 제2형 신경섬유종증의 유전형이 새롭게 보고된 것 외에는 유전형과 표현형의 연관성에 대해 연구된 자료는 없는 상태이다. 이에 본 연구에서 유전적 중증도 점수 지표를 이용하여 한국에서의 제2형 신경섬유종증 환자들의 유전형과 표현형 사이의 연관성을 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

대 상

2010년 1월~2020년 5월까지 순천향대학교 부천병원 이비인후과에 내원한 환자 중 제2형 신경섬유종증으로 진단받은 환자 27명의 의무기록과 유전자 검사 결과를 후향적으로 분석하였다. 이들 중 영상의학적 검사를 통해 양측성 전정신경초종이 확인된 환자 중 1년 이상 추적 관찰한 환자를 포함하였고, 일측성 전정신경초종을 갖고 있거나 유전자 검사를 시행하지 않은 환자들은 제외하였다. 각 환자의 외래 내원 당시 주 증상, 처음 진단된 날짜, 청력검사, 영상의학적 검사 결과, 안과 진료기록지 등의 의무기록을 통해 조사하였다. 본 연구는 본원 연구윤리 심의 위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인을 받아 시행하였다(IRB No. 2020-08-018).

유전자 검사

각 환자들의 말초 혈액을 채취하여 유전자 돌연변이 검사를 시행 후 유전적 중증도 점수에 따라 분류하였다. 돌연변이 검사는 직접 DNA 염기서열검사(direct DNA sequencing)와 다중결찰의존 프로브 증폭(multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA)을 사용하였다.

직접 DNA 염기서열검사는 환자들의 말초혈액으로부터 얻은 백혈구의 DNA를 이용하였다. Wizard[®] Genomic DNA Purification Kit(Promega, Madison, WI, USA)를 이용하여 추출된 DNA는 제2형 신경섬유종증 유전자의 전체 코딩 영역(exon 1-16)과 엑손-인트론(exon-intron) 경계를 적절한 시동체 세트(primer set)를 이용하여 중합 효소 연쇄반응(polymerase chain reaction)으로 증폭시켰다. 각 중합 효소 연쇄반응 산물들은 BigDye Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction Kit(Applied Biosystems, Rotkreuz, Switzerland)로 순환 순서 결정(cycle sequencing) 후 ABI Prism 3130 Genetic Analyzer(Applied Biosystems)으로 전기영동을 하였다. 발견된 유전자 변이는 DNA sequence assembly software

Sequencher 4.10.1(Gene Codes Corporation, Ann Arbor, MI, USA)을 이용하여 분석하였으며, GenBank의 제2형 신경섬유종증 시퀀스(GenBank ID NM_000268.3)를 참조서열로 사용하였다.

돌연변이 서열이 발견되지 않거나, 중합 효소 연쇄반응이 실패한 경우, 큰 돌연변이(large mutation)를 확인하기 위해, SALSA P044-NF2 Kit(MRC-Holland, Amsterdam, Netherlands)을 이용하여 다중결찰의존 프로브 증폭(MLPA)을 시행하였다. ABI 9700 Thermal Cycler(Model 9700; Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)를 이용하여 프로브 혼합물과 교잡하여 결합시킨 후 중합 효소 연쇄반응 증폭을 하였으며, 중합 효소 연쇄반응 증폭 산물은 ABI Prism 3130xl Genetic Analyzer(Applied biosystems)를 이용하여 전기영동을 시행하고 GeneMarker 1.9 software(SoftGenetics, LLC, State College, PA, USA)를 통해 분석하였다.

청력검사

모든 환자들은 내원 당시 순음청력검사와 어음명료도검사를 시행하였으며, 순음청력검사는 0.5, 1, 2, 3 kHz 주파수의 청력역치의 평균으로 계산하였고, 어음명료도검사는 단음절 단어 목록을 환자에게 읽게 한 뒤 정확히 발음한 경우를 퍼센트로 표시하였다. 각 환자들의 순음역치평균과 어음명료도 수치는 American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery(AAO-HNS) 분류법을 이용해 A, B, C, D군으로 분류하였다(Fig. 1).¹⁰⁾ 사회적응청력은 AAO-HNS 분류법

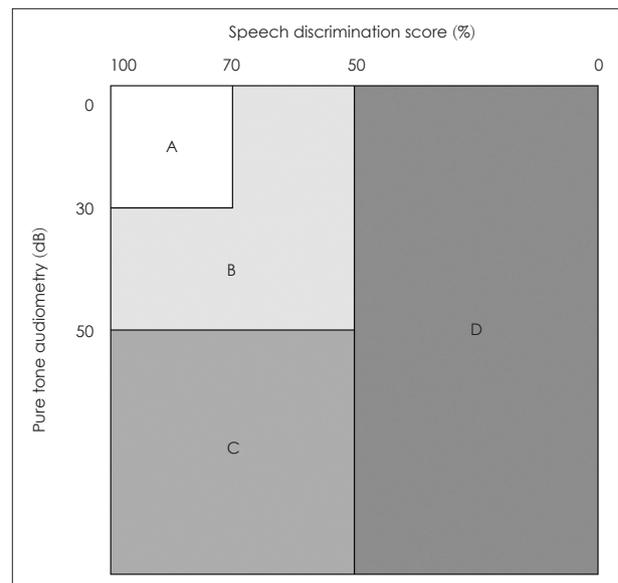


Fig. 1. Patient's hearing at diagnosis according to American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery classification.¹⁰⁾ Classification A and B accounts for serviceable hearing. Adapted from Committee on Hearing and Equilibrium; Monsell, et al. Otolaryngol Head Neck Surg 1995;113(3):179-80.¹⁰⁾

Table 3. Demographics of patients with NF2

No.	Age	Sex	Mutation (sequencing/MLPA)	Genetic severity score	Chief complaint	Accompanying symptoms	Initial hearing grade (R/L)	Tumor load	Age at first diagnosis	Follow-up (months)
1	17	M	Negative/NF2 deletion	2A (large deletion including promotor or exon 1)	Incidental (scoliosis)	Bilateral hearing loss	B/B	Bilateral VS	15	14
2	20	M	c.1009_1010delCA	3 (full NF2 truncating mutation exons 2–13)	Left ear fullness	Dizziness	A/A	Bilateral VS Spinal ependymoma	17	35
3	9	M	c.448-1G>C	2B (splicing mutation involving exons 1–7)	Incidental (delayed development)	None	A/A	Bilateral VS Spinal meningioma	3	49
4	17	F	c.1119_1120del	3 (full NF2 truncating mutation exons 2–13)	Incidental	None	A/A	Bilateral VS	15	24
5	24	M	Negative/negative	1 (negative)	Diplopia	Right hearing loss Dizziness	D/B	Bilateral VS Spinal schwannoma	22	24
6	38	M	Negative/negative	1 (negative)	Right hearing loss	None	A/A	Bilateral VS Spinal neurofibroma	28	120
7	6	F	c.1021C>T, p.Arg341*	3 (full NF2 truncating mutation exons 2–13)	Incidental (right foot drop)	None	A/A	Bilateral VS	3	36
8	32	F	c.599+1delG	2B (splicing mutation involving none exons 1–7)	Right hearing loss	Cataract	A/A	Bilateral VS	30	16
9	40	F	Negative/negative	1 (negative)	Right tinnitus	None	A/A	Bilateral VS Spinal schwannoma Spinal ependymoma	39	12
10	24	F	c.198C>A	3 (full NF2 truncating mutation exons 2–13)	Left tinnitus	None	A/B	Bilateral VS	22	12
11	47	M	Negative/negative	1 (negative)	Left tinnitus	None	B/C	Bilateral VS Spinal meningioma	44	24

NF2: neurofibromatosis type 2, MLPA: multiplex ligation-dependent probe amplification, R: right, L: left, M: male, F: female, VS: vestibular schwannomas

에서 순음역치평균이 50 dB HL 미만이고, 어음명료도가 50%를 초과하는 A군과 B군에 해당하는 구간의 청력으로 정의하였다.

영상검사 및 안과 진료 기록부 확인

환자들은 첫 내원 당시 조영증강 측두골 자기공명영상과 조영증강 척추 자기공명영상을 촬영하여, 전정신경초종이나 수막종, 척추종양 등이 있는지 평가하였다. 또한 환자들은 최초 내원 당시부터 주기적인 안과검진을 시행하여 백내장, 시신경수막종(optic nerve meningioma), 망막전막(epiretinal membrane), 시신경교종(optic nerve glioma), 망막과오종(retinal hamartoma) 등의 여부를 확인하였다.

결 과

27명의 제2형 신경섬유종증 환자들 중 본 연구에 포함된 환자는 총 11명으로, 2명은 제2형 신경섬유종증 가족력이 있었고(사례 8번, 10번), 그 외 9명은 산발적 제2형 신경섬유종증이었다. 환자 연령은 6~47세로 다양하게 분포하였고 평균 현재 연령은 24.9세였으며, 첫 진단 시 평균 연령은 21.6세였다. 남녀 비율은 6:5로 비슷하였고, 평균 추적 관찰 기간은 약 33개월이었다. 양측 청력역치를 비교하여 좋은 귀(better ear)를 대상으로 했을 때, AAO-HNS 기준 A군은 8명, B군은 3명, C군과 D군은 각각 0명이었다.

유전자 검사에서는 11명 중 7명의 혈액에서 돌연변이가 확인되었다. 엑손 2-13에 절단형 돌연변이가 있는 환자 4명, 엑손 1-7에 절단부 돌연변이가 있는 환자 2명, 그리고 프로모터(promotor)나 엑손 1에 결손 돌연변이가 있는 환자가 1명이었다. 11명 중 2명을 제외하고 9명의 양측 청력이 사회적응청력에 해당되었다. 또한, 11명 중 6명에게서 양측성 전정신경초종 외에 척추종양이 존재하였다(Table 3).

유전적 중증도 점수에 따라 환자를 나누었을 때(Table 4), 그룹 1에는 4명의 환자가 포함되었고 환자들의 진단 당시의 평균 연령은 33.3세였다. 이들 중 2명이 양측 귀 모두 사회적응청력을 가지고 있었고, 나머지 2명은 일측에서만 사회적응청력을 보였다. 이들 중 한 명이 추적 관찰 기간 동안 AAO-HNS 기준으로 양측 귀 모두 D군으로 청력이 저하되었다(Fig. 2).

그룹 2A에 해당하는 환자는 1명이었다. 이 환자의 첫 진단 시의 연령은 15.0세였으며, 청력은 AAO-HNS B군에 해당되었다.

그룹 2B에는 2명이 포함되었고 진단 당시의 연령은 각각 3세, 30세였다. 2명의 모두 사회적응청력에 해당되었다.

Table 4. Clinical manifestations according to genetic severity grade

Genetic severity	1 Tissue mosaic	2A Mild	2B Moderate	3 Severe
Number of patients	4	1	2	4
Sex				
Male	3	1	1	1
Female	1	0	1	3
Age at diagnosis	33.3	15.0	16.5	14.3
Hearing grade (better ear)				
A	2	0	2	4
B	2	1	0	0
C	0	0	0	0
D	0	0	0	0
Ocular symptoms	2	0	0	0
Tumor load				
Bilateral vestibular schwannomas	4	1	2	4
Spinal meningioma	1	0	1	0
Spinal schwannoma	2	0	0	0
Spinal neurofibroma	1	0	0	0
Spinal ependymoma	1	0	0	1

그룹 3에는 4명의 환자가 포함되었다. 환자들의 첫 진단 시의 평균연령은 14.3세였으며, 청력은 4명 모두 사회적응청력에 해당되었다(Fig. 3).

그룹 1에서만 시력저하와 백내장 등의 안과적 증상이 동반된 환자가 포함되었다. 영상의학적 검사에서 그룹 1에 포함된 4명 모두 척추종양이 동반되었으며, 그룹 2B와 그룹 3에서는 각각 한 명씩만 발견되었다.

첫 청력검사에서 17세 이상이며, 양측 귀 모두 사회적응청력에 해당된 5명은 추적 관찰 기간 동안 사회적응청력을 유지했다. 진단 시 한쪽 귀라도 사회적응청력에 해당하지 않는 환자는 2명이 있었고 모두 그룹 1에 해당하였는데, 이들은 모두 추적 관찰 기간 동안 청력저하 소견을 보였다.

고 찰

제2형 신경섬유종증은 22번 염색체의 장완에 위치한 NF2 유전자의 돌연변이로 인해 발생한다. NF2 유전자는 멀린(merlin)이라 불리는 종양억제 단백질을 구성하는데, 신경계 내의 슈반세포에서 생성되는 멀린은 세포가 빠른 속도로 성장하거나 분열하지 못하게 조절하는 역할을 한다. NF2 유전자가 변형되면 멀린이 정상적인 기능을 수행하지 못해 세포가 빠르게 성장하고 분열하여 양성종양을 발생시킨다. 제2형 신경섬유종증 환자의 약 95%에서 양측성 전정신경초종이 발생

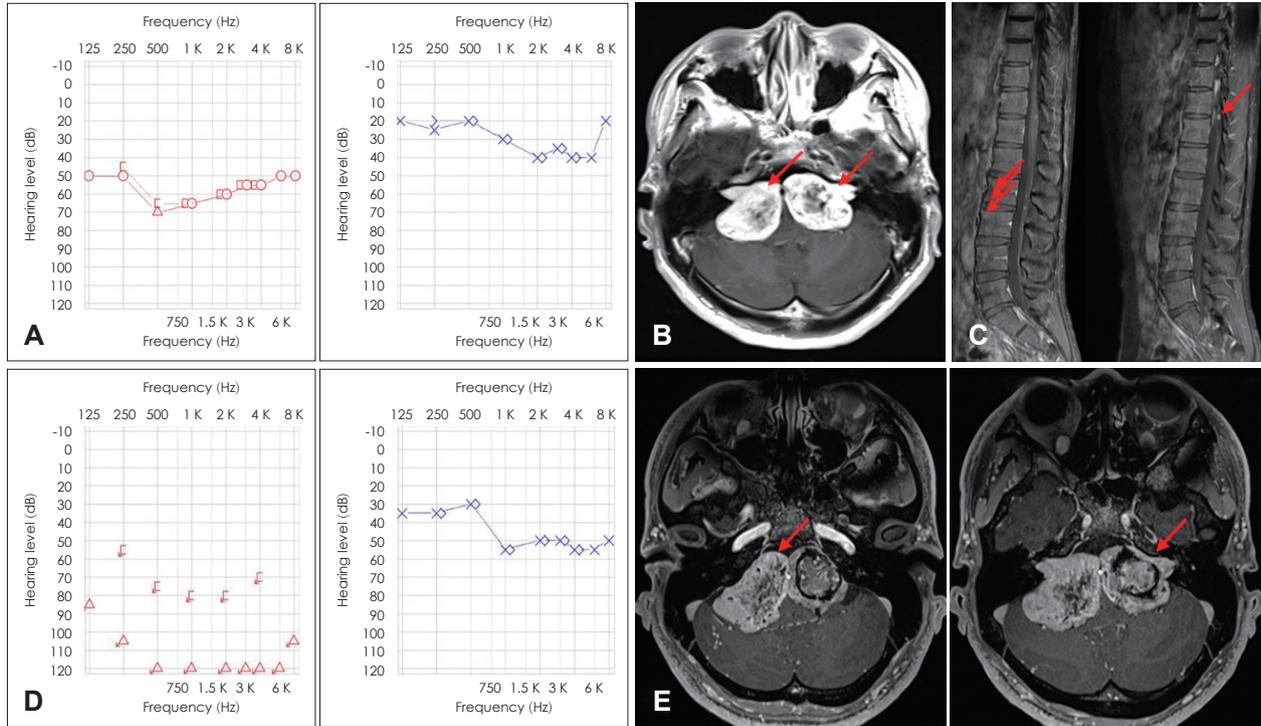


Fig. 2. 24-year-old male with chief complaint of diplopia. Initial pure tone audiometry shows group D in right ear, and group B in left ear according to American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery classification (A). Gadolinium-enhanced T1-weighted MRI shows huge bilateral involving internal acoustic canal schwannomas involving cerebellopontine angle (right 3.84 × 2.50 cm, left 3.95 × 2.65 cm) (arrows) (B). Cervical-thoracic-lumbar spine MRI shows multiple intradural extramedullary tumor. The patient's mutation analysis was negative indicating mild type neurofibromatosis type 2 (arrows) (C). After 1 year follow-up; pure tone audiometry showed worsened hearing level, right ear nearly deaf (D). In Gadolinium-enhanced T1-weighted MRI, the right schwannoma showed a 22% increase in size and the left schwannoma showed 4% increase in size (arrows) (E).

한다고 알려져 있으며, 난청, 이명, 어지럼증을 주로 호소한다. 본 연구에 포함된 환자들에서도 절반 이상에서 난청, 이명 등의 귀 증상들을 주 증상으로 호소하였다.

제2형 신경 섬유종증은 치료 방침을 결정하기 매우 어려운 질병이다. 유전자형-표현형의 상관관계에 대한 연구들을 기반으로 환자의 유전형에 근거한 예측은 도움이 될 수 있다. 영국의 유전적 중증도 점수에 대해 진행된 선형 연구에 따르면 유전적 중증도와 첫 진단 시의 나이와 현재 나이는 음의 상관관계를 가지며, 첫 진단 시 평균 나이는 그룹 1의 경우 47.0세, 그룹 3의 경우 15.9세로 알려져 있다. 또한 유전적 중증도가 높은 그룹일수록 척추종양의 발견 빈도가 높았으며, 안과적 질환과 청력저하 또한 선형 경향성을 보인다고 보고 되었다.⁴⁾

본 연구에서는 그룹 1의 첫 진단 시 평균연령은 33.3세, 그룹 3의 첫 진단 시 평균연령은 14.3세로 앞선 연구와 비슷한 경향성을 보였다. 그러나 청력의 경우 그룹 3에 포함된 4명 모두 사회적응청력을 가지고 있었으며, 오히려 그룹 1에서 일측의 사회적응청력에 포함되지 않는 청력을 가진 환자가 두 명 포함되었다. 안과적 질환을 가진 환자는 그룹 1에서만 발견되었으며, 그룹 1의 환자들에게서 모두 척추종양이 확인되어,

1명에게서만 척추종양만 확인된 그룹 3과는 대비되는 모습을 보였다. 전체적으로 그룹 1 환자군이 그룹 3 환자군보다 심각한 임상양상을 보여, 기존 보고된 연구의 결과와는 다른 경향성을 띠었다.

유전적 중증도 점수와 청력의 관계를 연구한 다른 한 연구에서는 유전적 중증도 점수에 따라, 조직 섬유증 그룹에서는 AAO-HNS A군인 환자가 64% 가량 되었으나, 중증 그룹에서는 절반 이상의 환자가 사회적응청력을 잃어버렸고, 35%만이 AAO-HNS A군에 해당되었다.¹¹⁾ 본 연구에서는 조직 섬유증 그룹 중 AAO-HNS A군에 해당하는 환자는 4명 중 2명, 중증 그룹에서 A군에 해당하는 환자는 4명 중 4명이었다. 이는 기존 연구와 차이점을 보이는 결과이나 대상 환자 수가 적어 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

이전 연구에 따르면 제2형 신경섬유종증 환자들은 나이가 들어감에 따라 청력이 떨어지는 모습을 보이는데, 조직 섬유증 그룹의 환자들 중 절반은 80세까지 사회적응청력을 유지하나 경도와 중증도 그룹에서는 44~46세, 중증 그룹에서는 32세에 절반의 환자가 사회적응청력을 잃어버린다고 하였다.¹¹⁾

본 연구에서 첫 진단 시 17세 이상이며 양측 귀 모두 AAO-HNS A군에 해당된 5명은 추적 관찰 기간 동안 정상청력을

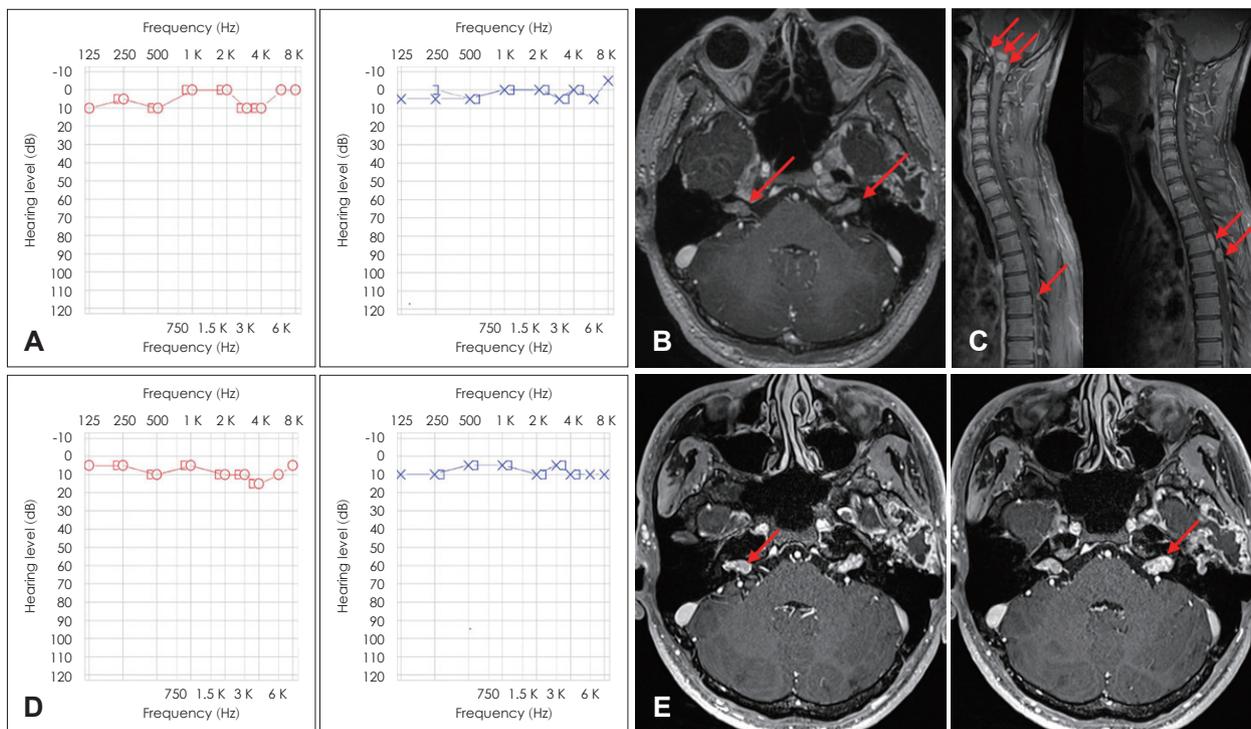


Fig. 3. 20-year-old man with chief complaint of tinnitus. Pure tone audiometry shows normal hearing level on initial visit (A). Gadolinium-enhanced T1-weighted MRI demonstrating bilateral schwannomas involving internal acoustic canal (arrows) (B). Cervical-thoracic-lumbar spine MRI shows multiple intradural extramedullary spine tumor. The patient's mutation analysis revealed truncating mutation in exon 11 (c.1119_1120del) indicating severe type neurofibromatosis type 2 (arrows) (C). After 2 years follow-up; pure tone audiometry shows maintained normal hearing level (D). In gadolinium-enhanced T1-weighted MRI, bilateral schwannomas did not show significant size increase (arrows) (E).

유지하였으며 가장 긴 추적 관찰 기간은 35개월이었다. 이전 연구결과와 다르게 연령에 따라 청력저하가 진행되는 모습을 보이지 않았으나, 환자들의 나이가 이전 연구의 각 군에 따른 사회적응청력을 잃어버리는 평균 연령대에 미치지 못하므로 보다 장기간의 추적 관찰이 필요할 것으로 보인다.

본 연구는 동양인에서 유전자형과 표현형의 연관성에 대해 연구한 첫 논문이라는 의미가 있다. 결과적으로 제2형 신경섬유종증 환자들은 유전자형과 표현형이 기존에 알려진 연구들과 일치하지 않는 것으로 나타났다. 또한 첫 진단 시에 사회적응청력을 가지고 있다면 유전자형과 상관없이 청력을 유지할 수 있는 것으로 생각된다.

본 연구의 제한점으로는 단일 기관 연구이고, 환자 수가 매우 적었기 때문에, 한국 제2형 신경섬유종증 환자의 유전자형과 표현형의 관계에 대한 결론을 도출하는 데 한계가 있었다. 앞으로 다기관 연구 등을 통해 더 많은 환자 자료를 이용하여 인종간의 차이나 후성적 요인들을 함께 분석하는 추가 연구가 필요할 것으로 보인다.

Acknowledgments

This study was supported by the Soonchunhyang University Research Fund.

Author Contribution

Conceptualization: Jong Dae Lee. Data curation: Hyun Tag Kang, Jae Yong Lee, Yun Ji Lee, Se A Lee, Byung Ryul Jeon. Formal analysis: Se A Lee, Jong Dae Lee. Investigation: Hyun Tag Kang. Methodology: Byung Ryul Jeon, Jong Dae Lee. Project administration: Jong Dae Lee. Resources: Jong Dae Lee. Supervision: Jong Dae Lee. Visualization: Hyun Tag Kang, Yun Ji Lee. Writing—original draft: Hyun Tag Kang, Jae Yong Lee, Yun Ji Lee. Writing—review & editing: Hyun Tag Kang, Se A Lee, Jong Dae Lee.

ORCID

Jong Dae Lee <https://orcid.org/0000-0003-2866-9841>
Hyun Tag Kang <https://orcid.org/0000-0003-4549-8079>

REFERENCES

- Evans DG. Neurofibromatosis type 2 (NF2): A clinical and molecular review. *Orphanet J Rare Dis* 2009;4:16.
- Asthagiri AR, Parry DM, Butman JA, Kim HJ, Tsilou ET, Zhuang Z, et al. Neurofibromatosis type 2. *Lancet* 2009;373(9679):1974-86.
- Arderm-Holmes S, Fisher G, North K. Neurofibromatosis type 2. *J Child Neurol* 2017;32(1):9-22.
- Halliday D, Emmanouil B, Pretorius P, MacKeith S, Painter S, Tomkins H, et al. Genetic Severity Score predicts clinical phenotype in NF2. *J Med Genet* 2017;54(10):657-64.
- Aboukais R, Baroncini M, Zairi F, Bonne NX, Schapira S, Vincent C, et al. Prognostic value and management of spinal tumors in neurofibromatosis type 2 patients. *Acta Neurochir (Wien)* 2013; 155(5):771-7.
- Baser ME, Kuramoto L, Joe H, Friedman JM, Wallace AJ, Gillespie

- JE, et al. Genotype-phenotype correlations for nervous system tumors in neurofibromatosis 2: A population-based study. *Am J Hum Genet* 2004;75(2):231-9.
- 7) Kluwe L, Mautner VF. Mosaicism in sporadic neurofibromatosis 2 patients. *Hum Mol Genet* 1998;7(13):2051-5.
- 8) Feucht M, Kluwe L, Mautner VF, Richard G. Correlation of nonsense and frameshift mutations with severity of retinal abnormalities in neurofibromatosis 2. *Arch Ophthalmol* 2008; 126(10):1376-80.
- 9) Welling DB, Guida M, Goll F, Pearl DK, Glasscock ME, Pappas DG, et al. Mutational spectrum in the neurofibromatosis type 2 gene in sporadic and familial schwannomas. *Hum Genet* 1996; 98(2):189-93.
- 10) Committee on Hearing and Equilibrium; Monsell EM, Balkany TA, Gates GA, Goldenberg RA, Meyerhoff WL, et al. Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the evaluation of hearing preservation in acoustic neuroma (vestibular schwannoma). *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;113(3):179-80.
- 11) Emmanouil B, Houston R, May A, Ramsden JD, Hanemann CO, Halliday D, et al. Progression of hearing loss in neurofibromatosis type 2 according to genetic severity. *Laryngoscope* 2019;129(4): 974-80.