

Нейрохирургические аспекты нейрофиброматоза II типа

Васильев С. А., Зуев А. А., Песня-Прасолов С. Б., Вяткин А. А.

Нейрофиброматоз (НФ) – наследственное заболевание, предрасполагающее к развитию опухолей у человека [25,39].

В литературе нейрофиброматоз впервые описан в 1822 г шотландским хирургом Wishart, который описал пациента с НФ 2 типа. Нейрофиброматоз 1 типа был изучен и описан в 1882 г учеником Вирхова von Recklinghausen. Однако в 1916 г Cushing в своей научной работе объединил эти заболевания под общим названием «болезнь Реклингаузена», и лишь после молекулярно-генетических исследований, результаты которых были опубликованы в 1985 и 1987 гг., были выявлены принципиальные отличия в патогенезе НФ1 и НФ2. Было доказано, что это совершенно разные заболевания, требующие дифференцированного клинического подхода [4].

В литературе описано всего восемь «типов» нейрофиброматоза, однако в последнее время большинство из них (кроме НФ2) считаются abortивными формами НФ1 и в качестве самостоятельных нозологических форм не выделяются. Исключениями могут быть сегментарный нейрофиброматоз (НФ5), когда типичные проявления НФ1 локализуются в одном или нескольких соседних дерматомах (встречается крайне редко, обычно не наследуется), и, не входящий в число восьми, спинальный нейрофиброматоз, при котором симметрично поражаются все спинальные корешки (описано только несколько наблюдений)[15,24,25].

Нейрофиброматоз 1 типа (НФ1) является аутосомно-доминантным заболеванием (частота в популяции составляет 1 случай на 3500 новорожденных)[25]. Во всех случаях НФ1 генетический дефект локализуется в зоне 11.2 хромосомы 17 (17q11.2) [40]. Расположенный здесь ген НФ1 кодирует синтез крупного белка – нейрофибромина, который участвует в инактивации белков-промоторов (ras-протеина и его аналогов), обеспечивая динамический контроль клеточного роста [29,48]. Ген НФ1 является одним из основных генов-супрессоров опухолевого роста для примерно 30% тканей организма, в первую очередь нейроэктодермального происхождения. При повреждении гена НФ1 в одной из хромосом 17 пары, 50% синтезируемого нейрофибромина становятся дефектными, и наблюдается смещение равновесия роста клеток в сторону пролиферации[8,40].

Мы бы хотели остановиться на нейрофиброматозе 2 типа, который ранее называли «центральным нейрофиброматозом», и который предрасполагает к появлению доброкачественных новообразований в центральной нервной системе [11].

Нейрофиброматоз 2 типа (НФ2), так же как и НФ1, является аутосомно-доминантным заболеванием, однако встречается в популяции значительно реже (1 случай на 40000 новорожденных) [16,17,24,39,47]. Генетический дефект при этом заболевании находится принципиально в другой хромосоме и, следовательно, патогенез данного заболевания иной.

Ген НФ2 локализуется в 22 хромосоме (22q12) и кодирует синтез другого супрессора опухолевого роста – белка мерлина, который функционирует как мембранный организатор и обеспечивает, в первую очередь, построение и функционирование клеточного скелета. Наибольшее значение этот белок имеет в регулировании пролиферации клеток нейроэктодермального происхождения [6,24,30,51].

Мутация кодирующего синтез мерлина гена NF2 в одной хромосоме на клеточном уровне не проявляется, ибо снижение синтеза мерлина на 50% нивелируется ERM-протеинами, которые так же участвуют в процессах регулирования пролиферации клеток [22,20,44]. Однако при повреждении аллельного гена NF2 (в результате «второго генетического события» - симметричной мутации или потери гетерозиготности по 22 хромосоме) синтез нормального мерлина в клетке прекращается, динамическое равновесие регуляции роста смещается в сторону пролиферации и возникает доброкачественный опухолевый рост [26,33,48].

Учитывая наличие множества неспецифических симптомов у больных, в 1987 году для диагностики «NF2» Национальным Институтом Здоровья США разработаны абсолютные диагностические критерии (NIH criteria) [39], а позже к ним добавлены вероятные критерии [16] (таблица 1).

Таблица 1. Диагностические критерии нейрофиброматоза 2 типа (включает NIH - критерии и вероятные критерии).

Абсолютные признаки		Вероятные признаки	
Двусторонние вестибулярные шванномы (невринома VIII черепного нерва)	Семейный анамнез +	Односторонняя вестибулярная шваннома	Множественные менингиомы (две и более)
	-	+	+
	односторонняя вестибулярная шваннома	- возраст менее 30 лет	- односторонняя вестибулярная шваннома
	или	или	или
	- любые два признака из перечисленных (менингиома, глиома, нейрофиброма, шваннома, задняя субкапсулярная лентикулярная катаракта)	- любые два признака из перечисленных (менингиома, глиома, нейрофиброма, шваннома, задняя субкапсулярная лентикулярная катаракта)	- две и более из перечисленных опухолей (глиома, нейрофиброма, шваннома) или катаракта

По данным Antinheimo et al, 3% пациентов со шванномами и 1% пациентов с менингиомами страдают нейрофиброматозом 2. 20% пациентов с множественными менингиомами имеют NF2 [2] .

Клиническая манифестация заболевания.

Наиболее характерным проявлением нейрофиброматоза 2 типа является наличие двусторонних вестибулярных шванном [14,24,37]. Вторые по частоте опухоли – это шванномы других черепных, спинальных и периферических нервов[6,14,38]. Значительно

реже (менее 10%) встречаются **менингиомы** (интракраниальные, включая менингиомы зрительных нервов, и спинальные), эпиндимомы и глиомы [14,16,41].

В принципе, шванномы могут образовываться в любом месте в организме, где имеются нервы со шванновскими клетками. Излюбленная локализация опухолей на VIII нерве при НФ2, до настоящего времени остается необъяснимой [27,30].

Чаще всего пациенты обращаются к врачу в связи со снижением слуха или с появлением шума в ушах, которые в начале заболевания носят односторонний характер [15,41,36]. Данные жалобы могут сопровождаться головокружением и атаксией. В 20-30% случаев у этих пациентов помимо вестибулярных шванном выявляют менингиомы, спинальные или периферические опухоли [10,13,14,18].

Нередко заболевание манифестирует параличом Белла (3-5%), который не поддается лечению и до выявления причины его появления проходит несколько лет. У некоторых пациентов возникает полимиелит-подобный синдром (около 3%) [24,46].

60-80% пациентов с нейрофиброматозом 2 типа имеют зрительные нарушения – катаракты, ретинобластомы, гемартромы, менингиомы зрительных нервов и др. [7,31,43]

Приблизительно около 70% пациентов имеют изменения на коже и дистальных ветвях периферических нервов (пятна цвета «кофе с молоком», шванномы, нейрофибромы) [15,25]

Менингиомы при нейрофиброматозе 2 типа чаще локализуются супратенториально и расположены преимущественно на серповидном отростке в лобной и теменной областях [3,21,49]. Какой-либо закономерности в возникновении менингиом определенного типа выявлено не было [28]. Так же характерно наличие спинальных менингиом [35]. Корреляции между гистологическим типом менингиомы и наличием НФ2 не выявлено [2].

Частое сочетание НФ2 и менингиом объясняется наличием генетического дефекта в одной хромосоме [29,42]. При спорадических менингиомах мутации в гене НФ2 в 22 хромосоме встречаются в 30-60% [8,50].

Описаны случаи смешанных опухолей, состоящих из клеток менингиомы и шванномы. Как правило, эти опухоли локализуются в области мосто-мозжечкового угла [3,12,32]. Так же при НФ2 нередко выявляется менингоангиоматоз [9].

В 8% случаев менингиомы являются первыми новообразованиями перед возникновением невриномы VIII черепного нерва [7]. При генетическом обследовании пациентов с менингиомами нередко (в 90% случаев) выявляется мутация в 22 хромосоме [50].

Эпиндимомы и глиомы низкой степени злокачественности при НФ2 встречаются значительно реже, и локализуются опухоли преимущественно в стволе мозга и в верхних шейных сегментах спинного мозга. Озлокачествление этих опухолей происходит редко и, в большинстве случаев, связано с проведенной лучевой терапией [5].

Хирургическая тактика.

По мнению некоторых авторов, лечение больных с НФ2 должно проводиться бригадой специалистов, включающей невролога, нейрохирурга, отоларинголога, окулиста, радиохимирурга и генетика [1,19,45].

При двусторонних невриномах и сохранном слухе, лечение рекомендуется начинать с опухоли меньшего размера, при снижении слуха – со стороны лучше слышащего уха [1]. Если после полного удаления опухоли слух с этой стороны сохраняется удовлетворительным, то следует удалять другую опухоль. Если слух сохранить не удалось, в отношении остающейся невриномы рекомендуется выжидательная тактика, при нарастании симптоматики – частичное удаление опухоли (в связи с высоким риском развития глухоты) [23].

Если не связанные с НФ2 невриномы и нейрофибромы только смещают слуховой нерв, то при НФ2 опухоль в виде виноградных гроздьев часто распространяется между волокнами 8 нерва, что затрудняет сохранение слуха у этих больных. Также при НФ2 затруднено отделение опухоли и от других черепных нервов, в первую очередь - от лицевого [34].

При наличии других внутричерепных новообразований, показано их хирургическое удаление, если это позволяют локализация и размеры образования, или проведение радиохирургического лечения.

Будущее данной проблемы многим авторам видится в следующем – расшифровка гена НФ2 и транскрипция белка мерлина, с последующим введением его пациентам с НФ2.

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Приводим описание успешного лечения больной с НФ 2 и множественными внутричерепными и внечерепными объемными образованиями.

Больная Л., 27 лет, госпитализирована в нейрохирургическое отделение ГУ РНЦХ РАМН им. Б. В. Петровского 29.03.2006 с жалобами на головную боль, усиливающуюся в утренние часы и при наклонах вперед, экзофтальм справа, боль в области правого глаза, снижение зрения, двоение в глазах, периодически возникающую «заложенность» правой половины носа.

Из анамнеза известно, что около 6 месяцев назад больная обнаружила у себя небольшой экзофтальм справа, по поводу чего обследовалась и лечилась у офтальмологов по месту жительства, однако экзофтальм увеличивался. Спустя 2-3 месяца появилась головная боль, локализующаяся в лобной области и области глазниц, не купирующаяся приемом НПВС. Постепенно головная боль нарастала, периодически, без всякой причины, стало появляться затруднение носового дыхания справа. Амбулаторно выполнена КТ головного мозга, при которой выявлено объемное образование в базальных отделах лобной области с распространением через решетчатый лабиринт в полость носа, и прорастающее через медиальную стенку в полость правой глазницы. Семейный анамнез не отягощен, среди родственников больной никаких онкологических заболеваний до настоящего времени выявлено не было.

Общее состояние больной при поступлении удовлетворительное. В соматическом статусе пациентки патологии не выявлено.

Неврологический статус: сознание ясное, ориентирована, адекватна. ШКГ - 15 баллов. Менингеальной симптоматики нет. Правосторонний экзофтальм, зрачки OS = OD, фотореакция и корнеальные рефлексы живые. Ограничение движений правого глазного яблока вверх и медиально, нарушение конвергенции справа, диплопия. Visus OD = 0,7, OS = 1. Лицо симметрично, язык по средней линии. Сухожильные рефлексы с конечностей

несколько оживлены слева, тонус мышц без разности сторон. Парезов и нарушений чувствительности нет. Координационные пробы выполняет с интенцией.

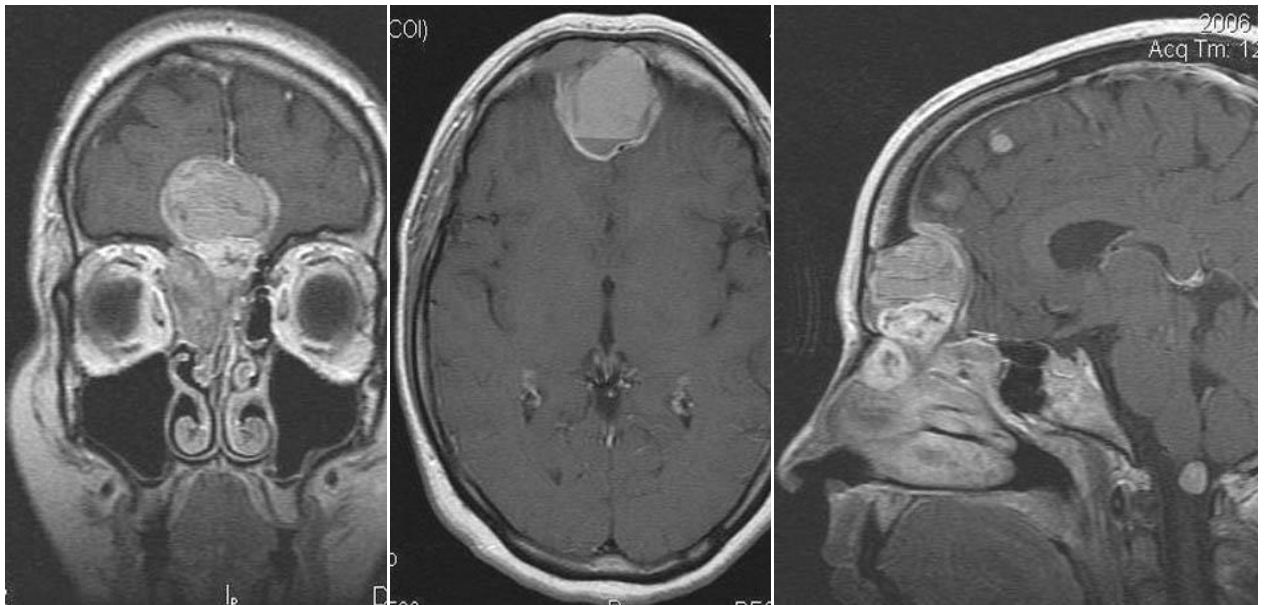
При осмотре больной обращают на себя внимание правосторонний экзофтальм, движения левого глазного яблока болезненны, справа несколько ограничены вверх и медиально. На латеральной стенке носа, вверху, около правой глазницы, под кожей пальпируется образование плотной консистенции с ровными гладкими краями. На ладонной поверхности правой кисти имеется подкожное образование округлой формы, размерами 0,7 x 0,5 x 0,5 см . не смещаемое с кожей и умеренно болезненное при пальпации. Такие же подкожные образования обнаружены на средней фаланге II пальца левой кисти и в затылочной области.

На глазном дне патологии обнаружено не было.

Больная осмотрена отоларингологом – на латеральной стенке правого носового хода, в заднее-верхних отделах, выявлено плотное подслизистое образование на 4- 5 мм выдающееся в полость носового хода.

Больной выполнена МРТ головного мозга с контрастированием на которой выявлены:

- В проекции решетчатой кости выявляется неоднородная зона измененного МР-сигнала (гипоинтенсивная на T1-взвешанных изображениях и гиперинтенсивная на T2-взвешанных изображениях) общим размером 77 x 35 x 39 мм , неправильной формы с распространением в правую глазницу (с компрессией и смещением внутренней и верхней косой глазных мышц кнаружи и смещением глазного яблока кнаружи) и верхний носовой ход справа (с разрушением костных структур), в лобные пазухи и мягкие ткани правой половины носа. Распространяясь в полость черепа экстрадурально образование сдавливает и смещает лобные доли кзади и латерально. МР-сигнал от внутричерепной части образования резко повышен на T1 и T2-взвешанных изображениях.
- В лобных отделах межполушарной борозды определяется структура округлой формы с четкими ровными контурами, исходящая из серпа мозга, изоинтенсивная на T1 и T2 изображениях. Размеры образования около 8 мм .
- На уровне краниовертебрального перехода, внутри позвоночного канала слева и сзади от продолговатого мозга, интимно прилегая к нему, определяется объемное образование округлой формы с четкими ровными контурами изоинтенсивная на T1 и T2-взвешанных изображениях размерами 6 x 10 мм .
- После введения контрастного вещества отмечается его интенсивное неоднородное накопление образования в области носа и придаточных пазух. Другие образования контраст накапливают равномерно. Данные МРТ расценены специалистами как полипоз (?), осложненный вторичной микотической инфекцией и кровоизлиянием.



МРТ головного мозга до операции во фронтальной проекции. Опухоль распространяется в полость передней черепной ямки, в полость лобных пазух, в полость правой глазницы и в полость носа (подробное описание в тексте).

МРТ головного мозга до операции в аксиальной проекции. Интракраниальная часть опухоли на дне передней черепной ямки.

МРТ головного мозга до операции в сагитальной проекции. Выявлены краниоорбитальная опухоль, небольшая фалькс-менингиома в передней трети фалькса, опухоль в области краниовертебрального перехода (подробное описание в тексте).

После проведенного дообследования, **6.04.2006** больной произведена операция - **костно-пластическая трепанация в лобной области, удаление небольшой конвекситальной менингиомы в правой лобной области (выявленной во время операции), удаление менингиомы передней трети фалькса, удаление краниофациального объемного образования.**

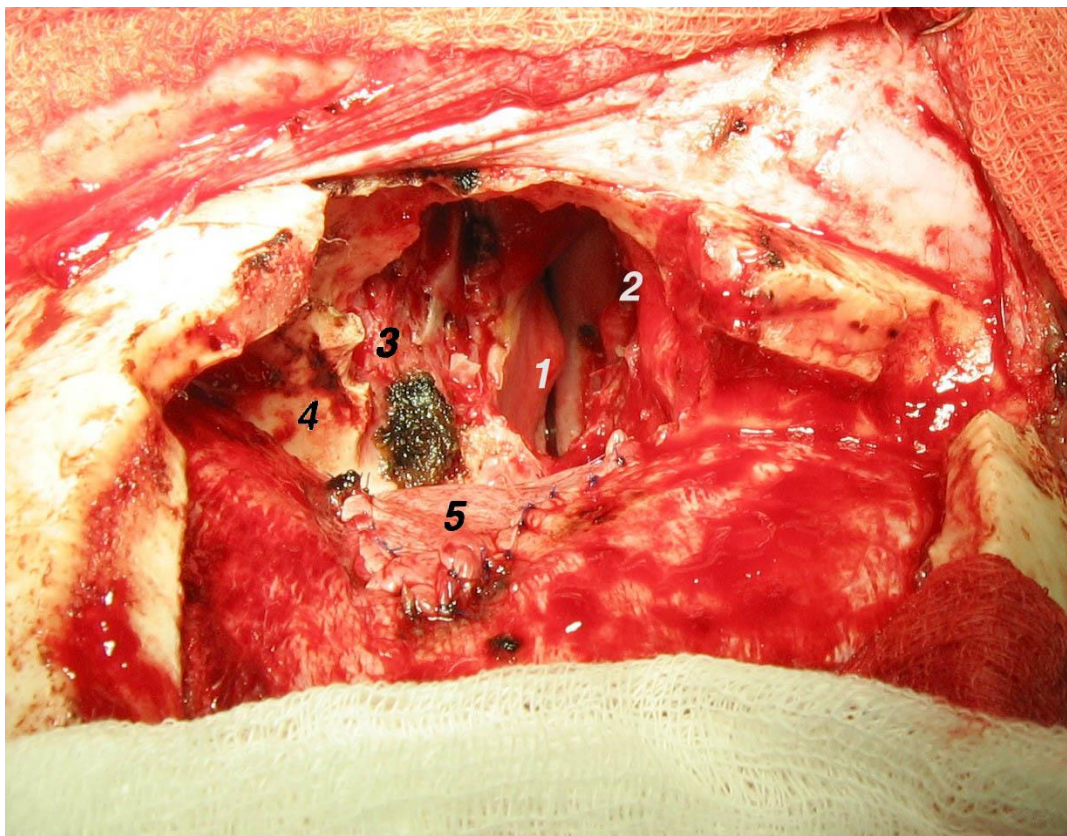
Под общим наркозом в промежутке L 3- L 4 установлен люмбальный дренаж, по дренажу поступает прозрачный бесцветный ликвор. Произведен дугообразный разрез мягких тканей в лобной области. Произведена костно-пластическая трепанация в лобной области с дополнительной резекцией лобной кости и стенок лобной пазухи до дна передней черепной ямки. Твердая мозговая оболочка напряжена, на дне передней черепной ямки обнаружено объемное образование, лежащее экстрадурально. В правой лобной области вверху ТМО вскрыта дугообразно и обнаружена небольшая конвекситальная менингиома, которая удалена с резекцией твердой мозговой оболочки в месте ее исходного роста. Межполушарным доступом осуществлен подход к менингиоме передней трети фалькса, которая располагалась на глубине 1,5 см. Менингиома удалена с резекцией фалькса в месте ее роста. Произведена пластика дефекта ТМО апоневрозом.

Опухоль на дне передней черепной ямки выделена по периферии, местом исходного роста опухоли была твердая мозговая оболочка дна ольфакторной ямки. В этом месте твердая мозговая оболочка иссечена, после чего удалена интракраниальная часть опухоли, которая представляла собой солидный компонент и кисту с плотными стенками. Полость лобных пазух была выпонена солидным компонентом опухоли, которая удалена, слизистая из лобных пазух так же удалена. Далее произведена резекция горизонтальной пластинки

решетчатой кости, резекция решетчатого лабиринта, пророщенного опухолью. Интраназальная часть опухоли удалена кускованием из полости черепа, причем после удаления опухоли образовался прямой ход из полости черепа в полость носа на уровне верхних раковин. Внутриглазничная часть опухоли так же удалена из данного доступа. Гемостаз при АД 150/90 мм.рт.ст.

Произведена пластика дефекта твердой мозговой оболочки двумя слоями апоневроза с проклеиванием по периферии лоскута фибриновым клеем Тиссукол – Кит. К концу операции мозг западает, хорошо пульсирует. Стенки образовавшейся полости выложены гемостатической марлей « Surgesel ». Костный лоскут фиксирован титановыми пластинками, выполнена первичная пластика дефекта костей черепа титановым имплантом. Послойное ушивание раны. Йод, спирт, ас. повязка. Произведена передняя томпонада носа.

При гистологическом исследовании удаленных новообразований обнаружены клетки менинготелиоматозной менингиомы.



Интраоперационная фотография. Ложе удаленной опухоли: 1 – полость носа, 2 – полость правой глазницы, 3 – разрушенный опухолью решетчатый лабиринт, 4 – основание передней черепной ямки, 5 – выполнена пластика дефекта ТМО апоневрозом.

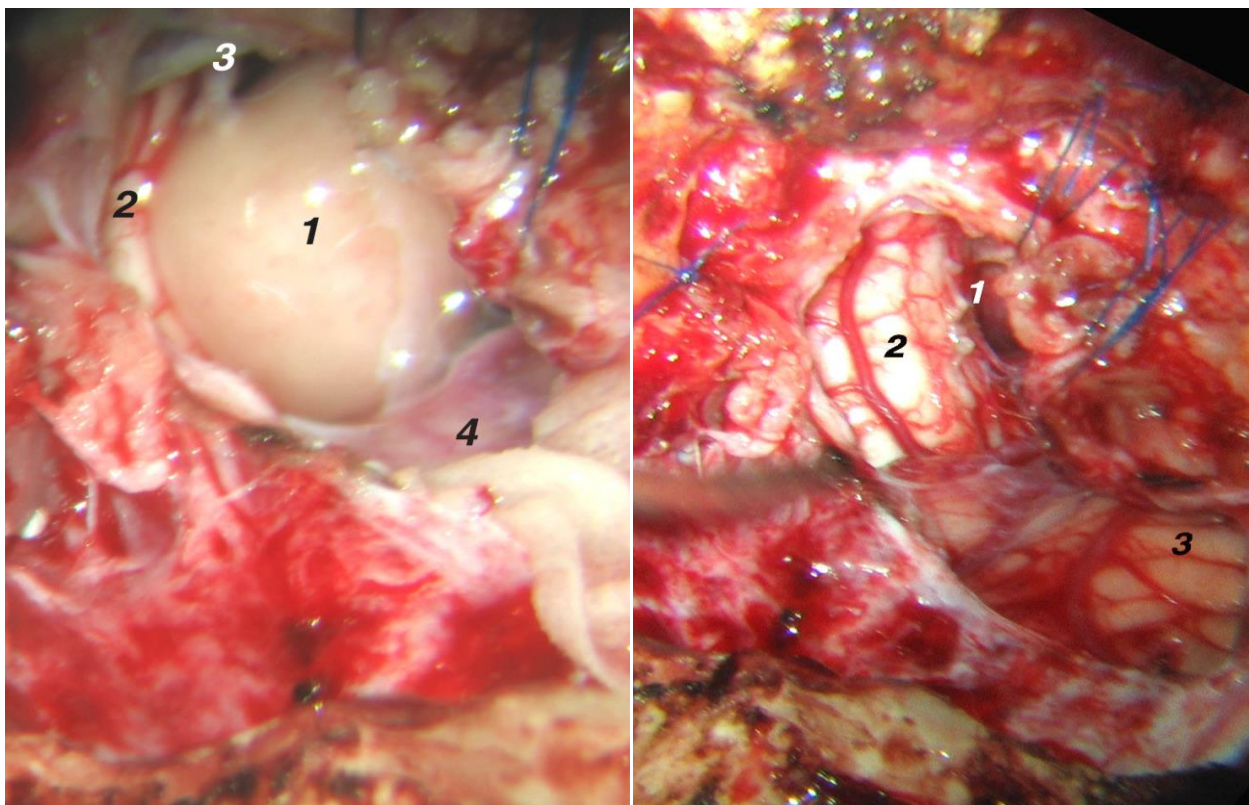
В послеоперационном периоде в отделении пациентке проводилась консервативная терапия, включающая сосудистые, антибактериальные и противовоспалительные препараты. В течение 12 дней у пациентки функционировал люмбальный дренаж, который затем удален. Послеоперационная рана зажила первично. Истечения ликвора из носа нет, косметического дефекта на лице нет.

2.05.2006 пациентке произведен второй этап оперативного лечения - резекция чешуи затылочной кости, резекция задней полудуги атланта, удаление объемного

образования краниовертебральной локализации, первичная пластика дефекта костей черепа титановым имплантом. Удаление шванном на ладонной поверхности правой кисти и мягких тканей затылочной области.

Под общим наркозом в произведен линейный разрез мягких тканей в шейно-затылочной области с заходом на левую сторону. Скелетирована чешуя затылочной кости, дужка атланта, остистый отросток и дужка II шейного позвонка. Произведена резекция чешуи затылочной кости (больше слева) и задней полудуги атланта. Твердая мозговая вскрыта линейно, вскрыта большая затылочная цистерна, выделился ликвор, после чего мозг запал. После вскрытия ТМО на уровне каудального отдела ствола слева и верхних сегментов спинного мозга обнаружено округлой формы объемное образование серого цвета, плотной консистенции, хорошо отграниченное от прилежащего мозга, сдавливающее и смещающее его. К медиальным отделам опухоли плотно прилежали мелкие артерии, отходящие от ствола головного мозга. Под микроскопом артерии отделены от опухоли тупым путем, частично коагулированы. Опухоль произрастала из двух нервных корешков добавочного нерва. Нервные корешки коагулированы и отсечены от опухоли, после чего опухоль удалена. Размер удаленной опухоли 2 x 1 x 1 см. Гемостаз при АД 110/70 мм.рт.ст. ТМО ушита наглухо узловыми швами. Послойное ушивание раны.

Гистологическое заключение – шваннома.



Интраоперационная фотография.

Продолговатый мозг сдавлен опухолью и смещен ею медиально. 1 – шваннома XI ЧН, 2 – нижние отделы продолговатого мозга и верхние сегменты спинного мозга, 3 – ствол левого добавочного нерва (XI), 4 – миндалики мозжечка.

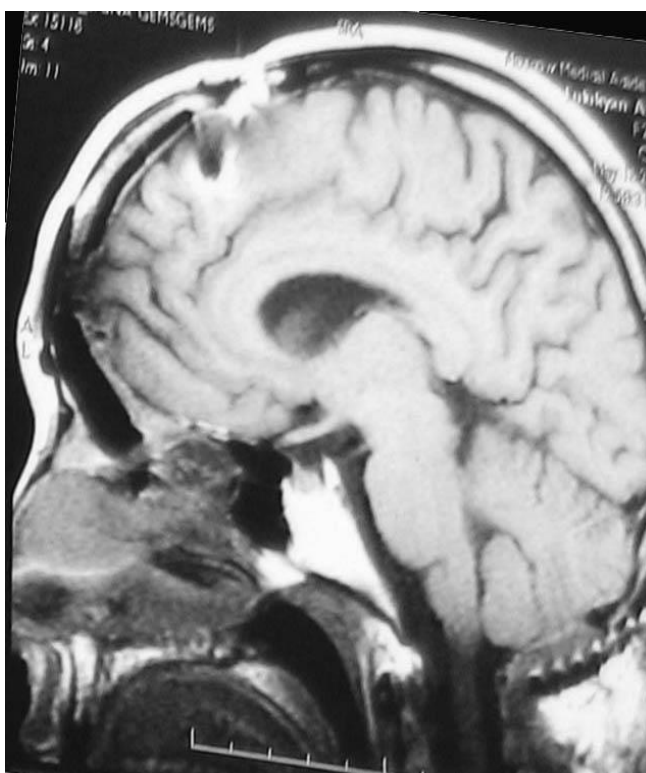
Интраоперационная фотография. 1 – ложе удаленной опухоли, 2 - нижние отделы продолговатого мозга и верхние сегменты спинного мозга, 3 – миндалики мозжечка.

Так же произведено удаление периферических объемных образований, которые так же оказались шванномами.

16.05.2006 больная в удовлетворительном состоянии выписана под наблюдение специалистов по месту жительства без неврологического дефицита и без косметических дефектов.

На основании осмотра пациентки, данных МРТ, данных гистологического исследования, учитывая абсолютные и вероятные признаки нейрофиброматоза 2, совместно с генетиком пациентке установлен диагноз: **нейрофиброматоз 2 типа, краниофациальная менингиома с распространением интракраниально - в лобную область, экстракраниально - в полость правой глазницы и полость носа. Менингиома передней трети фалькса. Конвекситальная менингиома в правой теменной области. Шваннома левого добавочного (XI) нерва. Шванномы дистальных ветвей периферических нервов (3). Шваннома мягких тканей затылочной области.**

При контрольной МРТ головного мозга через 6 месяцев в полости черепа объемных образований не выявлено. При МРТ шейного отдела позвоночника патологии не выявлено.



МРТ головного мозга через 6 мес. после операции в сагиттальной проекции. Новообразований в полости черепа не выявлено.



МРТ головного мозга через 6 мес. после операции во фронтальной проекции. Состояние после операции, данных за рецидив новообразования нет.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Коновалов А. Н., Козлов А. В. Наследственные заболевания, способствующие возникновению опухолей основания черепа. В книге «Хирургия опухолей основания черепа», стр. 169-170.

2. Antinheimo J, Haapasalo H, Haltia M, Tatagiba M, Thomas S, Brandis A, Sainio M, Carpen O, Samii M, Jaaskelainen J. Proliferation potential and histological features in neurofibromatosis 2-associated and sporadic meningiomas. *J Neurosurg* 1997;87:610-614.
3. Antinheimo J, Sankila R, Carpen O, Pukkala E, Sainio M, Jaaskelainen J. Population based analysis of sporadic and NF2-associated meningiomas and schwannomas. *J Neurol* 2000;54:71-76.
4. Baser M, Mautner VF, Thakkar SD, Kluwe L. The natural history of neurofibromatosis 2. *Am J Hum Genet* 1998;63(suppl 4):A63.
5. Baser ME, Evans DGR, Jackler RK, Sujansky E, Rubenstein A. Malignant peripheral nerve sheath tumors, radiotherapy, and neurofibromatosis 2. *Br J Cancer* 2000;82:998.
6. Baser ME, Friedman JM, Evans DGR. Predictors of survival in neurofibromatosis 2. *Am J Hum Genet* 1999;65(suppl 4):A61.
7. Baser ME, Mautner VF, Ragge NK, Nechiporuk A, Riccardi VM, Klein J, Sainz J, Pulst SM. Presymptomatic diagnosis of neurofibromatosis 2 using linked genetic markers, neuroimaging, and ocular examinations. *Neurology* 1996;47:1269-1277.
8. Black PM. Meningiomas. *Neurosurgery*. 1993 Apr;32(4):643-57.
9. Chakrabarty A, Franks AJ. Meningioangiomas: a case report and review of the literature. *Br J Neurosurg*. 1999 Apr;13(2):167-73.
10. Claus EB, Bondy ML, Schildkraut JM, Wiemels JL, Wrensch M, Black PM. Epidemiology of intracranial meningioma. *Neurosurgery*. 2005 Dec;57(6):1088-95
11. Crowe FW, Schull WJ, Neal JV. A clinical pathological and genetic study of multiple neurofibromatosis. Springfield, Illinois: Charles C Thomas, 1956.
12. Elizabeth J, Menon G, Nair S, Radhakrishnan VV. Mixed tumour of schwannoma and meningioma in a patient with neurofibromatosis-2: a case report. *Neurol India* 2001;49:398-400
13. Eljamel MS, Foy PM. Multiple meningiomas and their relation to neurofibromatosis. Review of the literature and report of seven cases. *Surg Neurol*. 1989 Aug;32(2):131-6.
14. Evans DGR, Birch JM, Ramsden R. Paediatric presentation of type 2 neurofibromatosis. *Arch Dis Child* 1998;81:496-499.
15. Evans DGR, Huson SM, Donnai D, Neary W, Blair V, Newton V, Harris R. A clinical study of type 2 neurofibromatosis. *Q J Med* 1992;84:603-618.
16. Evans DGR, Huson SM, Donnai D, Neary W, Blair V, Newton V, Strachan T, Harris R. A genetic study of type 2 neurofibromatosis in the United Kingdom. II. Guidelines for genetic counselling. *J Med Genet* 1992;29:847-852.
17. Evans DGR, Huson SM, Donnai D, Neary W, Blair V, Teare D, Newton V, Strachan T, Ramsden R, Harris R. 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;29:841-846.
18. Evans DGR, Huson SM, Ponder M, Strachan T, Harding A. Spinal and cutaneous schwannomatosis is a variant form of type 2 neurofibromatosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:361-366.
19. Evans DGR, Ramsden R, Huson SM, Harris R, Lye R, King TT. Type 2 neurofibromatosis: the need for supraregional care? *J Laryngol Otol* 1993;107:401-406.
20. Evans DGR, Wallace A, Trueman L, Wu CL, Ramsden RT, Strachan T. Mosaicism in classical neurofibromatosis type 2: a common mechanism for sporadic disease in tumor prone syndromes? *Am J Hum Genet* 1998;63:727-736.
21. Evans G. R., C Watson, A King, A J Wallace and M E Baser. Multiple meningiomas: differential involvement of the NF2 gene in children and adults. *J. Med. Genet*. 2005;42;45-48.
22. Feiling A, Ward E. A familial form of acoustic tumour. *BMJ* 1920;10:496-497.
23. Fucci MJ, Buchman CA, Brackmann DE, Berliner KI. Acoustic tumor growth: implications for treatment choices. *Am J Otol* 1999;20:495-499.
24. Gareth R Evansa, M Sainiob, Michael E Baserc. Neurofibromatosis type 2. *J Med Genet* 2000;37:897-904
25. Gottfried Oren N., Viskochil David H., Fults Daniel W., Couldwell William T. Molecular, genetic, and cellular pathogenesis of neurofibromas and surgical implications. *Neurosurgery* 58:1-16, 2006.
26. Gronholm M. Sainio M. Zhao F. Heiska L. Vaheri A. Carpen O. Homotypic and heterotypic interaction of the neurofibromatosis 2 tumor suppressor protein merlin and the ERM protein ezrin. *J Cell Sci* 1999;112:895-904.
27. Gutmann DH, Giordano MJ, Fishback AS, Guha A. Loss of merlin expression in sporadic meningiomas, ependymomas and schwannomas. *Neurology* 1997;49:267-270.
28. Hartmann C, Sieberns J, Gehlhaar C, Simon M, Paulus W, von Deimling A. NF2 mutations in secretory and other rare variants of meningiomas. *Brain Pathol*. 2006 Jan;16(1):15-9

29. Hesselager G, Holland EC: Using mice to decipher the molecular genetics of brain tumors. *Neurosurgery* 53:685–695, 2003.
30. Huynh DP, Mautner V, Baser ME, Stavrou D, Pulst SM. Immunohistochemical detection of schwannomin and neurofibromin in vestibular schwannomas, ependymomas and meningiomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997;56:382-390.
31. Kaiser-Kupfer MI, Freidlin V, Datiles MB, Eldridge R. The association of posterior capsular lens opacities with bilateral acoustic neuromas in patients with neurofibromatosis type 2. *Arch Ophthalmol* 1989;107:541-544.
32. Kim DG, Paek SH, Chi JG, Chun YK, Han DH. Mixed tumour of schwannoma and meningioma components in a patient with NF-2. *Acta Neurochir (Wien)*. 1997;139(11):1061-4
33. Kumar RA, Baser ME, Evans DGR, Wallace A, Mautner VF, Kluwe L, Rouleau G, Joe H, Friedman JM. Intrafamilial correlation of clinical manifestations in neurofibromatosis 2 (NF2). *Am J Hum Genet* 1999;65(suppl 4):A155.
34. Martuza RL, Ojemann RG. Bilateral acoustic neuromas: clinical aspects, pathogenesis and treatment. *Neurosurgery* 1982;10:1-12.
35. Mautner VF, Lindenau M, Baser ME, Hazim W, Tatagiba M, Haase W, Samii M, Wais R, Pulst SM. Spinal tumors in patients with neurofibromatosis type 2: MR imaging study of frequency, multiplicity, and variety (published erratum appears in *AJR* 1996;166:1231). *AJR* 1995;165:951-955.
36. Mautner VF, Lindenau M, Baser ME, Kluwe L, Gottschalk J. Skin abnormalities in neurofibromatosis 2. *Arch Dermatol* 1997;133:1539-1543.
37. Mautner VF, Lindenau M, Baser ME, Tatagiba M, Haase W, Samii M, Wais R, Pulst SM. The neuroimaging and clinical spectrum of neurofibromatosis 2. *Neurosurgery* 1996;38:880-885.
38. Mautner VF, Tatagiba M, Guthoff R, Samii M, Pulst SM. Neurofibromatosis 2 in the pediatric age group. *Neurosurgery* 1993;33:92-96.
39. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Neurofibromatosis. *Arch Neurol* 1987;45:575-579.
40. Otibi M, Rutka JT. Neurosurgical implications of neurofibromatosis Type I in children. *Neurosurg Focus*. 2006 Jan 15;20(1)
41. Parry DM, Eldridge R, Kaiser-Kupfer MI, Bouzas EA, Pikus A, Patronas N. Neurofibromatosis 2 (NF2): clinical characteristics of 63 affected individuals and clinical evidence for heterogeneity. *Am J Med Genet* 1994;52:450-451.
42. Ragel BT, Jensen RL. Molecular genetics of meningiomas. *Neurosurg Focus*. 2005 Nov 15;19(5)
43. Rague NK, Baser ME, Klein J, Nechiporuk A, Sainz J, Pulst SM, Riccardi VM. Ocular abnormalities in neurofibromatosis 2. *Am J Ophthalmol* 1995;120:634-641.
44. Rutledge MH, Rouleau GA. Role of the neurofibromatosis type 2 gene in the development of tumors of the nervous system. *Neurosurg Focus*. 2005Nov; 19(5).
45. Slattery WH, Brackmann DE, Hitselberger W. Hearing preservation in neurofibromatosis type 2. *Am J Otol* 1998;19:638-643.
46. Thomas PK, King RHM, Chiang TR, Scaravilli F, Sharma AK, Downie AW. Neurofibromatous neuropathy. *Muscle Nerve* 1990;13:93-101.
47. Tomita T, Radkowski MA, Gonzalez-Crussi F, Zaparackas Z, Flannery A. Multiple meningiomas in a child. *Surg Neurol*. 1988 Feb;29(2):131-6.
48. Tsukita S, Yonemura S. Cortical actin organization: lessons from ERM (ezrin/radixin/moesin) proteins. *J Biol Chemistry* 1999;274:34507-34510.
49. Turgut M, Palaoglu S, Ozcan OE. The neurosurgical aspects of neurofibromatosis 2: diagnosis and management. *Neurosurg Rev*. 1998;21(1):23-30.
50. Zang KD. Cytological and cytogenetic studies on human meningioma. *Cancer Genet Cytogenet* 1982;6:249-274.
51. Zucman-Rossi J, Legoix P, Sarkissian HD, Cheret G, Sor F, Berardi A, Cazes L, Giraud S, Ollagnon E, Lenoir G, Thomas G. NF2 gene in neurofibromatosis type 2 patients. *Hum Mol Genet* 1998;7:2095-2101.