

Lumbales „ancient“ Schwannom – Fallbericht und Review einer seltenen Entität im dermatopathologischen Alltag

Lumbar “ancient” Schwannoma – Case Report and Review of a Rare Entity

Autoren

S. Mauer, C. Pföhler, T. Vogt, C. S. L. Müller

Institut

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum des Saarlandes

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1392798>
 Online-Publikation: 5.10.2015
 Akt Dermatol 2016; 42: 139–144
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York
 ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse:

Priv. Doz. Dr. med.
Cornelia S. L. Müller
 Klinik für Dermatologie,
 Venerologie und Allergologie
 Universitätsklinikum des
 Saarlandes
 66421 Homburg/ Saar
 Cornelia.mueller@uks.eu

Zusammenfassung

▼
 Schwannome sind benigne periphere Nervenscheidentumoren, welche von den Hüllstrukturen der Nervenzellen, den Schwann-Zellen, ausgehen. Sie können sich peripher, viszeral, intraspinal und intrakranial manifestieren, wobei es sich überwiegend um langsam über Jahre wachsende, solitäre Tumoren handelt, welche sich meist im mittleren Alter manifestieren. Schwannome sind selbst schmerzlos, Symptome kommen erst durch Kompression benachbarter Strukturen zustande. Histologisch werden 5 Subtypen der Schwannome unterschieden, wobei hier eine Übersicht über diese Subklassen gegeben wird. Die im Folgenden geschilderte Patientenvorstellung präsentiert einen Fall eines schnell gewachsenen sog. „ancient“ Schwannoms bei einem 26-jährigen Patienten lumbal.

Anamnese

▼
 Im Mai 2012 stellte sich ein 26-jähriger Patient in unserer dermatologischen Ambulanz zum jährlichen Hautscreening vor. Neben multiplen Nävuszellnävi, welche dermatoskopisch unauffällig waren, zeigte sich am Rücken rechts lumbal ein damals ca. 3 × 3 cm prall-elastischer, gut abgrenzbarer, verschieblicher Tumor im Sinne eines Weichteiltumors, welcher in der Untersuchung 6 Monate zuvor noch nicht bestand.

Klinischer Befund

▼
 Klinisch manifestierte sich am Rücken lumbal rechtsseitig ein 3 × 3 cm großer, prall-elastischer, gut abgrenzbarer, verschieblicher, mittig livider Weichteiltumor, klinisch am ehesten im Sinne eines Neurofibroms oder Angiolipoms.

Therapie und Verlauf

▼
 Nach zunächst zurückhaltendem Vorgehen mit regelmäßigen Kontrollterminen erfolgten schließlich im März 2014 eine spindelförmige Inzision und die subkutane Exstirpation des Tumors in toto. Intraoperativ zeigte sich eine Tumorgroße von 4,5 × 4,5 cm.

▼
 Histologie
 Histologisch zeigte sich ein gut begrenzter, abgekapselter Tumor mit zwei morphologisch differenzierbaren Gewebsarealen. Zum einen manifestierten sich zellreiche Areale mit spindelförmigen Zellen und basophilen Nuclei (Antoni A) (☉ **Abb. 1 a**), zum anderen zeigten sich zellarme, myxoide Areale (Antoni B) (☉ **Abb. 1 b**). Des Weiteren waren deutliche Degenerationszeichen, wie Sklerosierungszonen mit Hyalinisierung sowie Hämorrhagien und weite dilatierte Gefäße erkennbar (☉ **Abb. 1 c**). Kräftige Expression von S100 im gesamten Tumor (☉ **Abb. 2**). Zeichen von Malignität konnten nicht identifiziert werden. Histologisch wurde die Diagnose eines sog. „ancient“ Schwannoms gestellt.

Diskussion

▼
 Schwannome, auch Neurinome oder Neurilemmome genannt, gehören zu den benignen peripheren Nervenscheidentumoren. Hierbei handelt es sich um gutartige Tumore, welche sich vom peripheren Nervengewebe, im Speziellen den Schwann-Zellen, herleiten [1,2]. Diese Zellen wurden nach dem Physiologen Theodor Schwann (1810–1882) benannt. Aufgabe der Schwann-Zellen ist die Umhüllung der Axone der Nervenzellen. Sie bilden die Myelinscheide der Nerven-

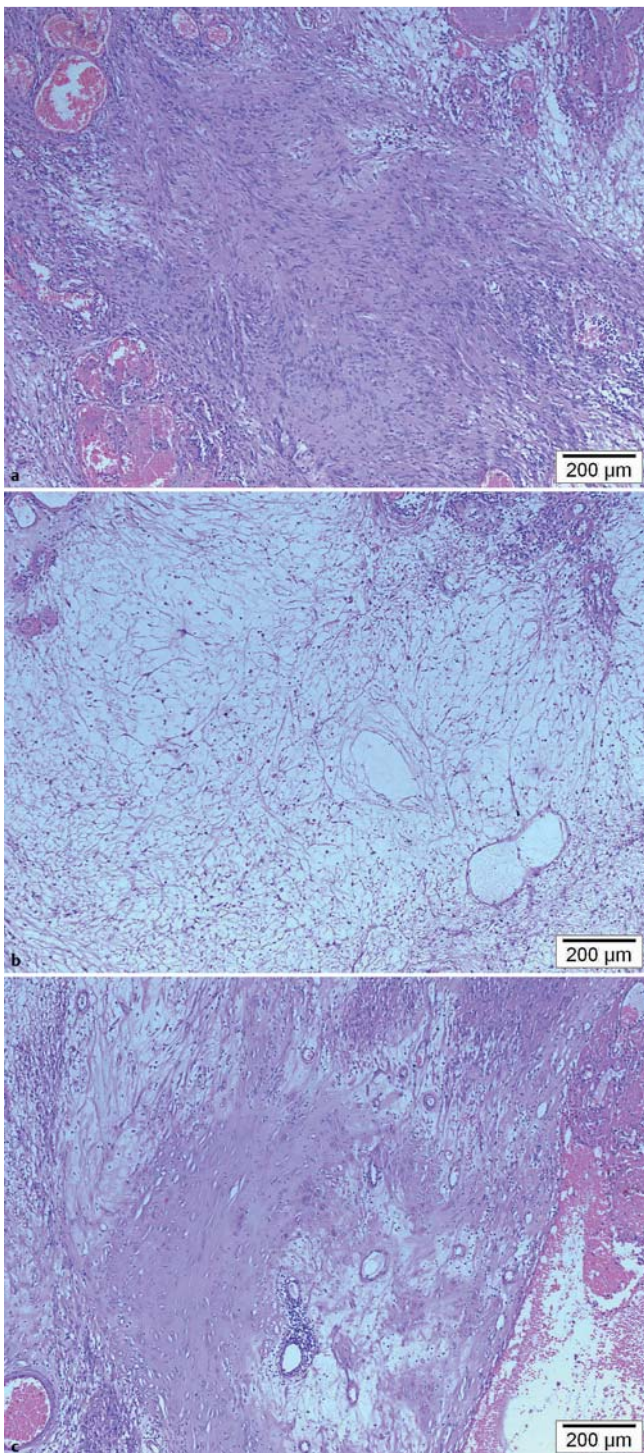


Abb. 1 HE-Färbung. Zellreiche Areale mit spindelförmigen Zellen und basophilen Nuclei (Antoni A). **b** HE-Färbung. Zellarme, myxoide Areale (Antoni B). **c** HE-Färbung. Zeichen der Degeneration (Sklerosierungszonen mit Hyalinisierung sowie Hämorrhagien, dilatierte Gefäße).

zellen, welche für die Erregungsförderung von großer Bedeutung sind. Des Weiteren erfüllen diese Zellen wichtige Regulationsfunktionen, sowohl bei der Konstanzhaltung von Ionenkonzentrationen als auch bei Wachstumsprozessen. Benigne periphere Nervenscheidentumoren wurden erstmals von Verocay 1910 beschrieben [3], wohingegen Masson später den genaueren Begriff der Schwannome prägte [4]. Hierbei handelt es sich um langsam über Jahre wachsende, meist solitäre Tumoren. Sehr

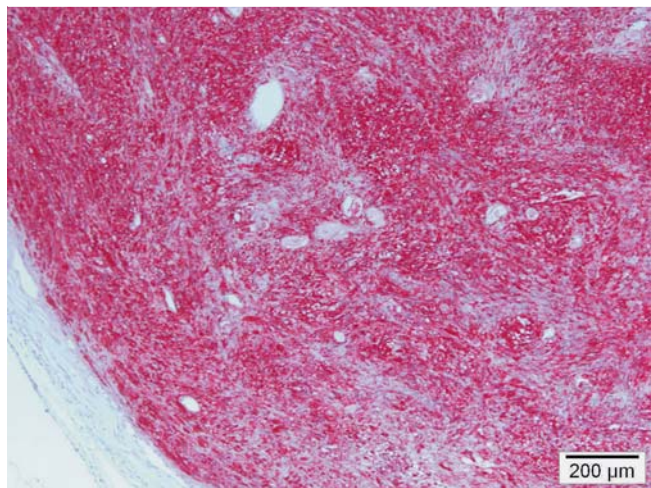


Abb. 2 Der Tumor weist eine durchgängige kräftige Expression von S100 auf.

selten kommt es zu multiplen, z.T. perlschnurartig angeordneten Tumoren, welche vor allem bei der Neurofibromatose Typ II, bei der Schwannomatose und dem Gorlin-Koutlas-Syndrom auftreten. Von den Schwannomen sind weitere periphere Nervenscheidentumoren, wie das Neurofibrom und das Neurom, abzugrenzen. Deren Unterschiede sind in **Tab. 1** aufgeführt.

Die Epidemiologie der Schwannome zeigt einen Altersgipfel der Erkrankung im mittleren Lebensalter (40–60 Jahre) und eine höhere Prävalenz für Menschen mit Neurofibromatose Typ II. Männer und Frauen sind gleichermaßen betroffen [6]. Schwannome können sich prinzipiell am gesamten Körper manifestieren: peripher, viszeral, intraspinal und intrakranial [7,8]. Intrakranielle Schwannome machen ca. 8% aller intrakraniellen Tumoren aus und haben ihren Ursprung meist vom vestibulären Anteil des achten Hirnnerven (Nervus vestibulo-cochlearis) [9]. Dieser Tumor wird daher auch Akustikusneurinom oder Vestibularisschwannom genannt. Intraspinale Schwannome können sowohl extra- als auch intradural vorkommen. Motorische und autonome Nerven sind hierbei seltener betroffen als sensorische Nerven. Hauptlokalisationen der peripheren Schwannome sind der Kopf-Hals-Bereich und die Extremitäten [10, 11]. Insgesamt stellen mit ca. 47% Akustikusneurinome die häufigste Entität der Schwannome dar, gefolgt von Spinalwurzelneurinomen (29%) und kutanen Neurinomen (14%). Das klinische Erscheinungsbild wird bestimmt von der Lokalisation. So sind Schwannome selbst meist schmerzlos und verursachen keine Symptome, da diese Tumoren nicht von den Nervenzellen selbst ausgehen, sondern von deren Hüllzellen. Somit bleibt die Funktion der Nervenzelle selbst erhalten. Jedoch kann es durch verdrängendes Wachstum zu Schmerzen und Lähmung im Bereich des betroffenen Nerven kommen. Bei Akustikusneurinomen im Bereich des Kleinhirnbrückenwinkels werden häufig Gleichgewichtsstörungen und Hörstörungen beobachtet. Durch die anatomische Nähe zum siebten Hirnnerven, dem N. facialis, können auch Symptome im Sinne einer Fazialis-Parese resultieren. Intraspinale Schwannome können hingegen zu radikulären Schmerzen und Ausfällen oder aber einer Querschnittssymptomatik führen. Therapie der Wahl ist die elektive chirurgische Exzision in toto mit anschließender histopathologischer Untersuchung. Bei Inoperabilität kann alternativ eine Bestrahlung in Erwägung gezogen werden. Eine maligne Transformation zum Neurofibrosarkom wird bei 1% der Fälle beschrieben.

Tumorentität	Anatomische Zusammensetzung	Entartungstendenz	Immunhistochemie	Mitosen
Schwannom	<ul style="list-style-type: none"> - Schwannzellen - Fibroblasten - keine Axone 	sehr selten	Kräftige Expression von S100, Laminin, Kollagen IV, GFAP, CD 34 subkapsulär	Vereinzelt
Neurofibrom	<ul style="list-style-type: none"> - Schwannzellen - Fibroblasten - Axone - Endoneurium 	möglich	Mäßig starke Expression von S100	Keine
Neurom	<ul style="list-style-type: none"> - Schwannzellen - Fibroblasten - Axone - Endoneurium - Perineurium 	keine	EMA-Positivität	Keine

Tab. 1 Differenzialdiagnosen peripherer Nervenscheidentumoren (angelehnt an [5]).

Makroskopisch sind Schwannome meist scharf begrenzte, ein bis mehrere Zentimeter große, intradermal gelegene, teils zystische Tumoren, welche größtenteils abgekapselt sind. Eine Ausdehnung bis in das subkutane Fettgewebe sowie Einblutungen sind möglich. Die Schnittfläche ist oftmals hellbraun bis hellgelb. In den wenigsten Fällen kann man im Randbereich des Schwannoms Anteile eines verdrängten peripheren Nerven erkennen; ein assoziierter Nerv lässt sich nur in weniger als 50% der Fälle differenzieren. Da Schwannome den betroffenen Nerven nicht infiltrieren, manifestieren sich hier innerhalb des Tumors meist keine Axone, welche sich am besten mit Neurofilamentfärbung darstellen. Dies stellt ein wichtiges differenzialdiagnostisches Kriterium zum Neurofibrom und Neurom dar (☛ **Tab. 1**) [12].

Histologische Charakteristika

Histopathologisch zeigen sich typischerweise biphasische Tumoren mit spindelförmigen Zellverbänden und länglichen, stiftförmigen Kernen und langen Zellfortsätzen. Die Tumorzellen exprimieren das S-100 Protein. Mitosen können vereinzelt nachgewiesen werden. Zwei typische Gewebemuster lassen sich differenzieren: Antoni Typ A und Typ B. In den sogenannten Antoni A-Arealen manifestiert sich ein zellreiches Gewebe mit polarem und faserreichem Aufbau. Die Zellen sind in Bündeln angeordnet und es zeigt sich eine Pallisade der Zellkerne; teilweise lassen sich Verocay Bodies (parallele Anordnung von Zellkernen und Zytoplasmfortsätzen) erkennen (☛ **Abb. 3**), welche jedoch nicht spezifisch für Schwannome sind. In den Antoni B-Arealen zeigt sich ein zellarmes, myxoides, retikuläres Gewebe. Eine regelmäßige Anordnung der Zellverbände lässt sich hier nicht erkennen [7, 13 – 16]. Histopathologisch kann man fünf verschiedene Subtypen des Schwannoms unterscheiden, welche in ☛ **Tab. 2** aufgelistet sind.

In dem hier beschriebenen Fallbericht zeigte sich in der Histologie des Patienten ein sogenanntes „ancient“ Schwannom. Dieser Subtyp der Schwannome wurde erstmals 1951 durch Ackerman und Taylor beschrieben und ist gekennzeichnet durch große, unregelmäßige, hyperchromatische Kerne [18 – 20]. Als Ausdruck der degenerativen Veränderungen des Tumors kann es zu fokalen Verkalkungen, Hyalinisierungen oder Nekrosen kommen, welche gegen Malignitätskriterien abgegrenzt werden müssen. „Ancient“ Schwannome wachsen meist sehr langsam und werden daher oft erst nach langjährigem Bestehen diagnostiziert. Diese können in allen Altersgruppen auftreten [19 – 23], der Altersgipfel der Erkrankung liegt jedoch zwischen der zweiten und fünf-

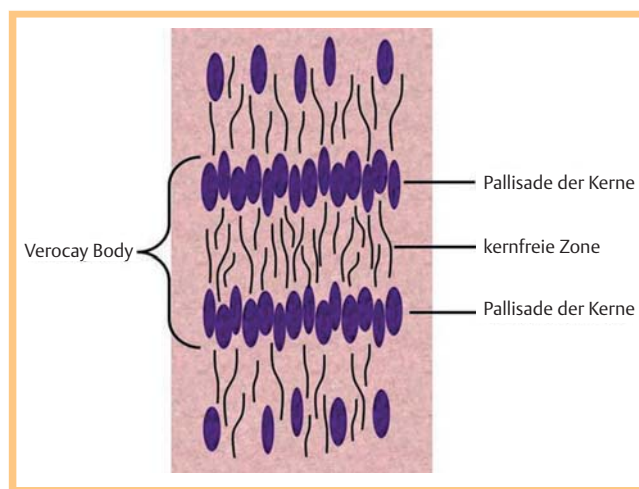


Abb. 3 Schematische Darstellung der Verocay Bodies.

ten Lebensdekade. Frauen sind bei diesem Subtyp etwas häufiger betroffen als Männer [24]. Klinisch manifestiert sich meist ein solitärer, exophytisch wachsender, gut abgrenzbarer, nicht schmerzhafter Knoten. Die Tumorgröße variiert je nach Wachstumsdauer, auch „giant cases“ wurden beschrieben [20]. Der Großteil der Fälle bleibt asymptomatisch und daher oftmals zunächst auch unerkannt. Klinische Symptome wie Schmerzen oder neurologische Symptome kommen, wie bei den anderen Schwannom-Subtypen, gelegentlich durch die Kompression der peripheren Nerven zustande. Goldstandard der Therapie ist sowohl bei „ancient“ Schwannomen als auch den weiteren Subklassen eine elektive chirurgische Exzision. Rezidive sind selten und kommen meist durch unzureichende chirurgische Maßnahmen zustande. Maligne Transformationen bei „ancient“ Schwannomen wurden nicht beschrieben [19 – 21], jedoch werden diese häufig fälschlicherweise mit Malignomen verwechselt. Somit ist ein fundiertes Wissen über diese Entität wichtig, um unnötige Aufregung, Diagnostik und ausgedehnte Therapien zu vermeiden.

Unser Fall zeigt, dass „ancient“ Schwannome aber auch im 2-jährigen Rahmen auftreten können und nicht zwingend eine langjährige Vorgeschichte haben müssen. So wuchs in einem relativ kurzen Zeitraum ein ca. 4,5×4,5cm großer Tumor, wohingegen „ancient“ Schwannome sonst ein eher langsames Wachstum aufweisen.

Subtyp	Charakteristika
Zelluläres Schwannom	zellreiches Gewebe mit storiformem Muster; nur Antoni A-Gewebe ohne Verocay Bodies, selten Antoni Typ B-Areale; selten Pallisade der Kerne; regelmäßig Blutungen und Xanthomzellherde; selten Nekrosen; häufig Mitosen
„Ancient“ Schwannom	ausgeprägte degenerative Veränderungen: Hyalinisierung (mit Siderophagen und Histiozyten), Einblutungen, Pseudozysten, Kalzifikationen; Zell- und Kernatypien; keine Mitosen; parakapsuläre lymphoide Aggregate
Myxoides Schwannom	ausgeprägte myxoide Degeneration des Tumorstromas
Plexiformes Schwannom	netzlig-multinodulärer Bau, überwiegend Antoni Typ A-Areale; teilweise Mitosen; Assoziation zu NF-2
Pigmentiertes Schwannom	polygonale bis spindelförmige Zellen mit Melaninpigment; weitere Unterteilung in psammomatöse (typischer Nervenscheidentumor beim Carney-Syndrom) und nichtpsammomatöse Form (mit und ohne Calcopheriten) klinische Besonderheit: gelegentlich metastasierend

Tab. 2 Histopathologische Subtypen des Schwannoms (angelehnt an [17]).

Molekularpathologische Aspekte des Schwannoms

Der genaue molekulargenetische Signaltransduktionsweg bei der Entstehung von Schwannomen konnte noch nicht endgültig geklärt werden. Mehrere Studien haben jedoch ergeben, dass das Tumorsuppressorprotein Merlin eine herausragende Stellung in der Entstehung dieser benignen Nervenscheidentumoren einnimmt. Die Hypothese wird dadurch gestützt, dass sowohl *in vivo* als auch *in vitro* gezeigt werden konnte, dass ein Mangel dieses Proteins zum Erscheinen glialer Tumoren führt [25–31]. Der genaue Mechanismus dieser Tumorentstehung ist jedoch noch nicht abschließend geklärt.

Merlin

Merlin (Moesin-Ezrin-Radixin like protein) [32], auch Schwannomin [33] genannt, ist ein Protein des Zytoskeletts und wird durch das NF-2-Gen auf Chromosom 22 kodiert. Insgesamt sind zehn Isoformen des menschlichen Merlinmoleküls bekannt. Dieses Protein hat eine Länge von 595 Aminosäuren und gehört zur Gruppe der ERM (Ezrin-Radixin-Moesin)-Protein-Familie [34]. Es dient als Bindungspartner für zytoskelettale und Transmembranadhäsionsproteine und kommt vor allem im Nervengewebe des Menschen vor. Es hat eine große Bedeutung als Bestandteil der Plasmamembran, bei der Kontrolle von Zell-Zell-Interaktionen und in Signalwegen, welche durch Zellkontakte getriggert werden [35,36]. Des Weiteren stabilisiert Merlin Adherens Junctions und interagiert mit dem Zytoskelett, Zytoskelett-assoziierten Proteinen und vielen Transmembranproteinen. Mutationen im Schwannomin-Gen oder gar das Fehlen von Schwannomin führen dazu, dass die Zellmigration beeinflusst wird, die Zellform verändert wird oder ein Verlust der sog. Zellkontakthemmung eintritt. Durch Phosphorylierung des Serins an Stelle 518 dieses Proteins kommt es zur Konformationsänderung und anschließenden Funktionsveränderung. Die Tumorsuppressoreigenschaften ergeben sich möglicherweise durch kontaktvermittelte Wachstumsinhibierung und anschließende unkontrollierte Proliferation. Die genauen Merlin-abhängigen Signalwege sind zwar noch unzureichend geklärt, jedoch wird vermutet, dass dieses Protein Einfluss auf einige Mechanismen hat, die bei der Zellteilung eine wichtige Rolle spielen, wie z. B. CD44, Proteinkinase A und p21-aktivierende Kinasen. Darüber hinaus hat Merlin vermutlich wichtige hemmende Eigenschaften und reguliert zum einen die Zellmigration und zum anderen die Zellproliferation durch Inhibierung kleiner G-Proteine wie Rac und Ras [37].

Das Tumorsuppressorprotein Merlin spielt des Weiteren eine große Rolle bei der autosomal-dominant vererbten Neurofibromatose Typ 2. Hier kommt es zu einer Mutation beider Allele des NF2-Gens, welches für Merlin kodiert. Diese Erkrankung ist wiederum gekennzeichnet für das Erscheinen von Tumoren des Nervensystems, insbesondere Schwannomen [38–41]. Die oben genannten Mutationen konnten auch in sporadischen Schwannomen gefunden werden [42–46].

In verschiedenen Studien [47–49] konnte gezeigt werden, dass ein Mangel an Merlin, ähnlich der Inaktivierung dieses Proteins via Phosphorylierung durch Rac1-aktivierte PAK1 [50,51], zu einer verminderten zellulären Antwort auf extrazelluläre Wachstumsinhibitionssignale und somit zu unkontrolliertem Wachstum führt. Neben dieser unkontrollierten Proliferation scheint auch die Zelladhäsion eine wichtige Rolle in der Tumorentstehung zu spielen. Rac gehört zu den Small GTPasen der Rho-GTPase-Familie (Rho, Rac, Cdc42) und ist bekannt dafür, dass es direkt am Zytoskelett angreift und genau solche morphologischen Veränderungen der Membran hervorruft, welche in Zellen mit vermindertem Merlin gefunden werden können: Membranruffles, Lamellipodien und Filopodien [52,53]. Zudem wurde beschrieben, dass Rac die Integrin-abhängige Adhäsion fördert, welches ein weiteres Charakteristikum der Schwannomzellen ist [55].

Inhibierung der Rho- und Rac1-GTPase-Aktivität wiederum führt zur Rückwärtsregulation dieser abnormalen morphologischen Veränderungen von Schwannom-Zellen [53], was die oben beschriebene Hypothese festigt. Auch konnte gezeigt werden, dass ein Mangel an Merlin die Aktivierung von Rac fördert, was wiederum klassische Rac-abhängige Veränderungen in der Zelle hervorruft. Des Weiteren führt dies auch zu der Aktivierung Rac-abhängiger MAP-Kinase-Signalwege, wie z. B. dem c-jun-N-terminalen Kinase (JNK) Pathway, welcher bereits in der Onkogenese bekannt ist.

Auch Kaempchen et al. postulieren in ihrer Studie „Upregulation of the Rac1/JNK signaling pathway in primary human schwannoma cells“ [37], dass ein Mangel an dem Tumorsuppressorprotein Merlin eine Aktivierung von Rac1 und seinem Signalweg, insbesondere dem pro-tumorigenen JNK Pathway, zur Folge hat. Es konnte gezeigt werden, dass in humanen Schwannomzellen eine erhöhte Aktivierung von Rac1 und dem Effektor PAK in den Zellmembranen und damit verbunden ein erhöhter Level an phosphoryliertem JNK in den Zellkernen vorliegt.

In einer weiteren Studie von A. Jacob et al. [54] konnte gezeigt werden, dass Merlin auch in Vestibularisschwannomen, einer Subentität der Schwannome, mutiert ist. Die normale Funktion

dieses Proteins ist die Inhibierung der PI3-Kinase (Phosphatidylinositol-3-Kinase), indem es dieses bindet. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass in Vestibularisschwannomen durch Mutation des Merlins eine Aktivierung des PI3-Kinase-Pathways erfolgt. Dieser wiederum führt zu erhöhtem Zellüberleben und vermehrter Zellproliferation. Der oben beschriebene Signaltransduktionsweg ist auch bei der Entstehung anderer menschlicher Tumoren beschrieben.

Take Home Message

Bei Schwannomen handelt es sich um langsam wachsende benigne Tumoren, welche von den Hüllstrukturen der Nervenzellen ausgehen. Eine maligne Transformation zum Neurofibrosarkom wird in ca. 1% der Fälle beobachtet. Molekularpathologischerseits scheint das Tumorsuppressorprotein Merlin eine Schlüsselrolle in der Entstehung von Schwannomen einzunehmen, wobei die genauen molekulargenetischen Signaltransduktionswege noch nicht endgültig geklärt sind.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Abstract

Lumbar „ancient“ Schwannoma – Case Report and Review of a Rare Entity

Schwannomas are benign peripheral nerve sheath tumors, originating from sheath structures of nerve cells, the so called Schwann cells. They can grow as peripheral, visceral, intraspinal or intracranial tumours. Schwannomas primarily represent solitary tumors, slowly progressing over years and manifest mostly in the middle age. Schwannomas themselves are painless; symptoms only appear through compression of adjacent structures. Histologically, five subtypes of schwannomas can be distinguished. An overview of these subclasses is given with this case. This presentation displays a case of a rapidly growing “ancient schwannoma” at the lumbar region in a 26-year-old male patient.

Literatur

- 1 Shah AA, Latoo S, Ahmad I et al. Schwannoma causing resorption of zygomatic arch. *J Oral Maxillofac Pathol* 2011; 15: 80–84
- 2 Colreavy MP, Lacy PD, Hughes J et al. Head and neck schwannomas – a 10 year review. *J Laryngol Otol* 2000; 114: 119–124
- 3 Verocay J. Zur Kenntnis der Neurofibrome. *Beitr Pathol Anat* 1910; 156: 1–68
- 4 Masson P. Experimental and Spontaneous Schwannomas (Peripheral Gliomas). *Am J Pathol* 1932; 8: 367–388
- 5 Schöfer H, Baur-Beger S. *Derma-Net-Online* 2014. Wiesbaden: BBS Verlags GmbH und Co. KG; 2014
- 6 Matsui F, Kobori Y, Takashima H et al. A case of intracrotal schwannoma. *Hinyokika Kyo* 2002; 48: 749–751
- 7 Weiss SW, Goldblum JR. *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors*. 4th ed. Saint Louis, Missouri: Mosby; 2001
- 8 Zachariades N. Schwannoma of the oral cavity: review of the literature and report of a case. *J Oral Med* 1984; 39: 41–43
- 9 Stark A, Hugo HH, Buhl R et al. Tumoren peripherer Nerven. *Dtsch Arztebl* 2002; 99: A 928–933
- 10 Buric N, Jovanovic G, Pesic Z et al. Mandible schwannoma (neurilemmoma) presenting as periapical lesion. *Dentomaxillofac Radiol* 2009; 38: 178–181
- 11 Jahanshahi G, Haghighat A, Azmoodeh F. Intraosseous neurilemmoma of the mandible: report of a rare “ancient” type. *Dent Res J (Isfahan)* 2011; 8: 150–153
- 12 Chen CY, Wang WC, Chen CH et al. “ancient” schwannoma of the mouth floor – A case report and review. *Oral Oncology Extra* 2006; 42: 281–285
- 13 Handschel J, Heikaus S, Depprich R et al. Intraoral schwannoma: review of the literature and presentation of a rare case. *Cranio* 2012; 30: 150–153
- 14 Wright BA, Jackson D. Neural tumors of the oral cavity: a review of the spectrum of benign and malignant oral tumors of the oral cavity and jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1980; 49: 509–522
- 15 Martins MD, Anunciato de Jesus L, Fernandes KP et al. Intra-oral schwannoma: case report and literature review. *Indian J Dent Res* 2009; 20: 121–125
- 16 Pfeifle R, Baur DA, Paulino A et al. Schwannoma of the tongue: report of 2 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2001; 59: 802–804
- 17 Klöppel G, Rudolph P, Cardesa A et al. *Pathologie*. Bd. 1, 3. Auflage, Berlin: Springer; 2009
- 18 Chan PT, Tripathi S, Low SE et al. Case report: “ancient” schwannoma of the scrotum. *BMC Urology* 2007; 7: 1
- 19 Humber CC, Copete MA, Hohn FI. “ancient” schwannoma of upper lip: case report with distinct histologic features and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg* 2011; 69: e118–e122
- 20 Zachariades N, Skoura C, Papageorgiou G et al. Giant “ancient” neurilemmoma of the cervical region: report of case. *J Oral Maxillofac Surg* 2001; 59: 668–672
- 21 Subhashraj K, Balanand S, Pajaniammalle S. “Ancient” schwannoma arising from mental nerve. A case report and review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009; 14: e12–e14
- 22 López-Carriches C, Baca-Pérez-Bryan R, Montalvo-Montero S. Schwannoma located in the palate: clinical case and literature review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009; 14: e465–e468
- 23 Cohen M, Wang MB. Schwannoma of the tongue: two case reports and review of the literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009; 266: 1823–1929
- 24 Gainza-Cirauqui ML, Eguía-Del Valle A et al. “ancient” Schwannoma of the hard palate. An uncommon case report and review. *J Clin Exp Dent* 2013; 5: e62–e65
- 25 Sherman L, Xu HM, Geist RT et al. Interdomain binding mediates tumor growth suppression by the NF2 gene product. *Oncogene* 1997; 15: 2505–2509
- 26 Tikoo A, Varga M, Ramesh V et al. An anti-Ras function of neurofibromatosis type 2 gene product (NF2/Merlin). *J Biol Chem* 1994; 269: 23387–23390
- 27 McClatchey AI, Saotome I, Mercer K et al. Mice heterozygous for a mutation at the Nf2 tumor suppressor locus develop a range of highly metastatic tumors. *Genes Dev* 1998; 12: 1121–1133
- 28 Giovannini M, Robanus-Maandag E, Niwa-Kawakita M et al. Schwann cell hyperplasia and tumors in transgenic mice expressing a naturally occurring mutant NF2 protein. *Genes Dev* 1999; 13: 978–986
- 29 McClatchey AI, Saotome I, Mercer K et al. Mice heterozygous for a mutation at the Nf2 tumor suppressor locus develop a range of highly metastatic tumors. *Genes Dev* 1998; 12: 1121–1133
- 30 Giovannini M, Robanus-Maandag E, van der Valk M et al. Conditional biallelic Nf2 mutation in the mouse promotes manifestations of human neurofibromatosis type 2. *Genes Dev* 2000; 14: 1617–1630
- 31 Kalamarides M, Niwa-Kawakita M, Leblois H et al. Nf2 gene inactivation in arachnoidal cells is rate-limiting for meningioma development in the mouse. *Genes Dev* 2002; 16: 1060–1065
- 32 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: 791–800
- 33 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: 515–521
- 34 Turunen O, Wahlstrom T, Vaheri A. Ezrin has a COOH-terminal actin-binding site that is conserved in the ezrin protein family. *J Cell Biol* 1994; 126: 1445–1453
- 35 McClatchey AI, Saotome I, Mercer K et al. Mice heterozygous for a mutation at the Nf2 tumor suppressor locus develop a range of highly metastatic tumors. *Genes Dev* 1998; 12: 1121–1133

- 36 Okada T, You L, Giancotti FG. Shedding light on Merlin's wizardry. *Trends Cell Biol* 2007; 17: 222–229
- 37 Kaempchen K, Mielke K, Utermark T et al. Upregulation of the Rac1/JNK signaling pathway in primary human schwannoma cells. *Human Molecular Genetics* 2003; 12: 1211–1221
- 38 Gutmann DH. Molecular insights into neurofibromatosis 2. *Neurobiol Dis* 1997; 3: 247–261
- 39 Zang KD. Meningioma: a cytogenetic model of a complex benign human tumor, including data on 394 karyotyped cases. *Cytogenet Cell Genet* 2001; 93: 207–220
- 40 Evans JJ, Jeun SS, Lee JH et al. Molecular alterations in the neurofibromatosis type 2 gene and its protein rarely occurring in meningeothelial meningiomas. *J Neurosurg* 2001; 94: 111–117
- 41 Harada T, Irving RM, Xuereb JH et al. Molecular genetic investigation of the neurofibromatosis type 2 tumor suppressor gene in sporadic meningioma. *J Neurosurg* 1996; 84: 847–851
- 42 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; 75: 826
- 43 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: 515–521
- 44 Merel P, Haong-Xuan K, Sanson M et al. Predominant occurrence of somatic mutations of the NF2 gene in meningiomas and schwannomas. *Genes Chromosomes* 1995; 13: 211–216
- 45 Jacoby LB, MacCollin M, Barone R et al. Frequency and distribution of NF2 mutations in schwannomas. *Genes Chromosomes* 1996; 17: 45–55
- 46 Ruttledge MH, Andermann AA, Phelan CM et al. Type of mutation in the neurofibromatosis type 2 gene (NF2) frequently determines severity of disease. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 331–342
- 47 Morrison H, Sherman LS, Legg J et al. The NF2 tumor suppressor gene product, merlin, mediates contact inhibition of growth through interactions with CD44. *Genes Dev* 2001; 15: 968–980
- 48 Shaw RJ, Paez JG, Curto M et al. The Nf2 tumor suppressor, merlin, functions in Rac-dependent signaling. *Dev Cell* 2001; 1: 63–72
- 49 Sherman LS, Gutmann DH. Merlin: hanging tumor suppression on the Rac. *Trends Cell Biol* 2001; 11: 442–444
- 50 Xiao GH, Beeser A, Chernoff J et al. p21-activated Kinase Links Rac/Cdc42 Signaling to Merlin. *J Biol Chem* 2002; 277: 883–886
- 51 Kissil JL, Johnson KC, Eckman MS et al. Merlin phosphorylation by p21-activated kinase 2 and effects of phosphorylation on merlin localization. *J Biol Chem* 2002; 277: 10394–10399
- 52 Rosenbaum C, Kluwe L, Mautner VF et al. Isolation and characterization of Schwann cells from neurofibromatosis type 2 patients. *Neurobiol Dis* 1998; 5: 55–64
- 53 Pelton PD, Sherman LS, Rizvi TA et al. Ruffling membrane, stress fiber, cellspreading and proliferation abnormalities in human Schwannoma cells. *Oncogene* 1998; 17: 2195–2209
- 54 Jacob A, Lee TX, Neff BA et al. Phosphatidylinositol 3-kinase/AKT pathway activation in human vestibular schwannoma. *Otol Neurotol* 2008; 29: 58–68
- 55 Flaiz C, Utermark T, Parkinson DB et al. Impaired intercellular adhesion and immature adherens junctions in merlin-deficient human primary schwannoma cells. *Glia* 2008 Apr; 56 (Suppl. 05): 506–515