



## Neurofibromatose tipo 1: diagnóstico e seguimento em idade pediátrica

Cristiana Couto<sup>1</sup>, Tânia Monteiro<sup>2</sup>, Luísa Araújo<sup>3</sup>, Teresa Temudo<sup>4</sup>

1. Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar do Alto Ave, Guimarães
2. Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar do Barlavento Algarvio, Portimão
3. Serviço de Pediatria, Departamento da Infância e Adolescência, Centro Hospitalar do Porto
4. Serviço de Neuropediatria, Departamento da Infância e Adolescência, Centro Hospitalar do Porto

### Resumo

A neurofibromatose tipo 1 é um distúrbio sistémico de hereditariedade autossómica dominante que envolve primariamente a pele e sistema nervoso. Algumas manifestações podem notar-se ao nascimento, mas a maioria surge durante a infância e adolescência, obrigando a uma monitorização regular de eventuais problemas de saúde, distúrbios do desenvolvimento ou da aprendizagem e perturbações psicossociais, permitindo minimizar o risco de complicações potencialmente graves. Apresentam-se os critérios para o diagnóstico de neurofibromatose tipo 1 no lactente, criança e adolescente, diagnósticos diferenciais, aspectos genéticos, assim como algumas das principais complicações em idade pediátrica e apresentam-se as orientações actuais para o seguimento destes doentes.

**Palavras-chave:** Síndromes neurocutâneas, neurofibromatose tipo 1, genes da neurofibromatose tipo 1, manchas café-com-leite, neurofibroma, glioma do nervo óptico.

*Acta Pediatr Port 2012;43(2):75-83*

### Neurofibromatosis type 1: diagnosis and follow-up in paediatrics

#### Abstract

Neurofibromatosis 1 is an autosomal dominant systemic disorder that involves primarily the skin and the nervous system. Some features of neurofibromatosis 1 are present at birth, but others are age-related requiring a periodic monitoring to address potential health problems, disorders of the development or learning disabilities and psychological/social disturbances. This revision article provides the criteria to establish the diagnosis of neurofibromatosis 1, differential diagnosis, genetic aspects and complications in paediatric age, and finally refers the present guidelines

for the follow-up of infants, children and adolescents with neurofibromatosis 1.

**Keywords:** Neurocutaneous syndromes, neurofibromatosis type 1, genes, cafe-au-lait spots, neurofibroma, optic nerve glioma.

*Acta Pediatr Port 2012;43(2):75-83*

#### Abreviaturas (ordem alfabética):

|             |   |
|-------------|---|
| ADN         | ácido desoxirribonucleico                                     |
| DPM         | desenvolvimento psicomotor                                    |
| EUA         | Estados Unidos da América                                     |
| FDG-PET     | tomografia por emissão de positrões com 18-fluordesoxiglucose |
| HTA         | hipertensão arterial  |
| MEN tipo 2B | neoplasia endócrina múltipla tipo 2B                          |
| NF1         | neurofibromatose tipo 1                                       |
| OFT         | oftalmológico   |
| PC          | perímetro cefálico  |
| PHDA        | perturbação de hiperactividade e défice de atenção            |
| QI          | quociente de inteligência                                     |
| RM          | ressonância magnética   |
| SNC         | sistema nervoso central                                       |
| TA          | tensão arterial   |
| TC          | tomografia computadorizada                                    |

#### Introdução

A neurofibromatose tipo 1 (NF1) é um distúrbio autossómico dominante<sup>1,2</sup> com uma incidência de um em 3000 a 3500 indivíduos<sup>1-7</sup>. A primeira referência histórica surgiu no século

**Recebido:** 24.11.2011

**Aceite:** 04.02.2012

#### Correspondência:

Cristiana Couto  
Serviço de Pediatria  
Centro Hospitalar do Alto Ave, Unidade de Guimarães  
Rua dos Cutileiros, Creixomil  
4835-044 Guimarães  
cristianacouto@yahoo.com.br

treze, mas apenas foi reconhecida como uma doença distinta em 1882 com a descrição realizada por Friedrich Daniel von Recklinghausen<sup>4</sup>, “*On the multiple fibromas of the skin and their relationship to the multiple neuromas*”. Mais recentemente, em 1956, Crowe *et al.*<sup>8</sup> publicaram uma descrição detalhada das várias manifestações da doença.

Neste artigo de actualização pretende-se: 1. Apresentar os critérios para o diagnóstico de NF1 no lactente, criança e adolescente; 2. Nomear os principais diagnósticos diferenciais; 3. Abordar alguns aspectos genéticos; 4. Referir as principais complicações em idade pediátrica; e 5. Apresentar as orientações actuais para o seguimento do lactente, criança e adolescente com NF1.

### Diagnóstico da NF1

#### Crítérios para o diagnóstico de NF1

Os critérios para o diagnóstico de NF1, publicados em 1987 e revistos em 1997 pelo *National Institutes of Health Consensus Development Conference*, incluem<sup>1,3,6,7</sup>:

1. Seis ou mais manchas café-com-leite com maior diâmetro igual ou superior a 5 mm em doentes pré-púberes e igual ou superior a 15 mm em doentes pós-púberes.
2. Dois ou mais neurofibromas de qualquer tipo ou um neurofibroma plexiforme.
3. Efélides nas regiões axilar ou inguinal.
4. Glioma da via óptica.
5. Dois ou mais nódulos de Lisch (hamartomas da íris).
6. Uma lesão óssea característica, nomeadamente displasia da asa do esfenóide ou adelgaçamento da cortical dos ossos longos, com ou sem pseudo-artrose.
7. Um familiar em primeiro grau com NF1, diagnosticada de acordo com os critérios nomeados.

O diagnóstico de NF1 obriga à identificação de dois ou mais dos critérios apresentados<sup>1,4,6</sup>. Estes apresentam elevada especificidade e sensibilidade para o diagnóstico de NF1 no adulto<sup>4</sup>, não obstante, como algumas destas manifestações clínicas surgem em determinados grupos etários, não são tão sensíveis nas crianças, sobretudo nas menores de oito anos<sup>4,9</sup>.

#### Descrição dos critérios de diagnóstico da NF1

As manchas café-com-leite são máculas hiperpigmentadas, com contornos bem definidos, aspecto homogéneo e distribuição aleatória<sup>1,2,4,5</sup>. São habitualmente a manifestação inicial da NF1, detectando-se ao nascimento ou na primeira infância<sup>1,3,5,7</sup>: 80-90% dos doentes apresenta mais de cinco manchas café-com-leite ao um ano de idade, observando-se um aumento em número e dimensões ao longo da infância<sup>1,5</sup>. Apesar de inespecíficas, menos de 1% da população considerada saudável apresenta múltiplas manchas café-com-leite<sup>4,5</sup>, pelo que a identificação de seis ou mais é muito sugestiva de NF1<sup>2</sup>.

Os neurofibromas, tumores benignos constituídos por uma mistura de células de Schwann, fibroblastos e mastócitos<sup>1,2,5</sup>, são classificados em cutâneos, subcutâneos e plexiformes (difusos e nodulares)<sup>1,2</sup>. Os neurofibromas constituem a principal causa de morbilidade nos doentes com NF1, nomeadamente pelas alterações estéticas subjacentes<sup>1</sup>.

Os neurofibromas cutâneos, tipo mais comum, consistem em pequenos tumores moles com origem nas células das bainhas nervosas periféricas<sup>2</sup>. Podem ser sésseis ou pediculados<sup>1,5</sup>, de cor clara, rósea ou azulada<sup>1,4,5</sup>, e apresentam consistência particular, elástica e depressível<sup>1,4</sup>. Surgem em idade pré-púbere<sup>3,4</sup>, caracteristicamente aumentam em número e dimensões na puberdade e gravidez<sup>3,6</sup> e são observados virtualmente em todos os adultos com NF1<sup>1,3</sup>.

Os neurofibromas subcutâneos são menos frequentes<sup>1</sup> e habitualmente surgem no início da adolescência ou idade adulta<sup>2</sup>. Por norma são mais facilmente palpáveis que visíveis, apresentam forma esférica ou ovóide e são firmes e esporadicamente dolorosos à palpação<sup>1,4,5</sup>.

Os neurofibromas plexiformes difusos surgem em 20-25% dos doentes com NF1<sup>1,3,7</sup>, habitualmente são congénitos<sup>1,3,5</sup> e visíveis antes dos cinco anos, com aumento do volume na adolescência<sup>1</sup>. Caracteristicamente são tumefacções cutâneas e subcutâneas de tamanho variável e textura irregular, associadas a hipertricose e/ou pigmentação acastanhada ou rósea<sup>1,4,5</sup>. Podem desfigurar o doente, nomeadamente se localizados na face, tronco ou extremidades<sup>2,4,7</sup>, e apresentam potencial de malignização<sup>1,2,4</sup>.

Os neurofibromas plexiformes nodulares, menos frequentes<sup>1</sup>, têm o aspecto de múltiplos neurofibromas subcutâneos agrupados em cordões ao longo do tronco nervoso; apresentam consistência firme, são sensíveis ou dolorosos à palpação e a sua localização pode ser superficial ou profunda, a última com risco de compressão, nomeadamente medular ou mediastínica<sup>1</sup>.

As efélides (sinal de Crowe) têm aspecto semelhante a manchas café-com-leite pequenas (1-3 mm) e surgem caracteristicamente nas pregas (axilas, regiões inguinais e pregas infra-mamárias)<sup>1,2,4,5,7</sup>. Esta é habitualmente a segunda característica notada na criança com NF1<sup>3</sup>, surgindo tipicamente entre os três e cinco anos<sup>2,4,6</sup> e com prevalência de 80% aos seis anos<sup>1</sup>.

O glioma da via óptica é o tumor do sistema nervoso central (SNC) mais comum na NF1<sup>1,3,5</sup>, com incidência de 15% nas crianças portadoras da doença<sup>1,6,10-12</sup>. Habitualmente surge antes dos seis anos de idade<sup>1,2,5</sup> e pode localizar-se nos nervos ópticos, quiasma óptico ou vias ópticas retro-quiasmáticas<sup>1,2,5,10,13</sup>. Nos doentes com NF1 é mais frequente o envolvimento da via visual anterior<sup>14</sup> e comumente são unilaterais<sup>13,15</sup>. Histologicamente são por norma astrocitomas pilocíticos, grau I da classificação da Organização Mundial de Saúde<sup>2,10,11,13,15</sup>. Cerca de metade dos doentes apresenta exame oftalmológico (OFT) anómalo no momento do diagnóstico<sup>15</sup>, nomeadamente diminuição da acuidade visual<sup>2,3,13,15</sup>, edema, palidez ou atrofia do disco óptico<sup>13,15</sup>, luar pupilar anómalo<sup>13,15</sup>,

proptose<sup>1,2,13,15</sup>, sinais sugestivos de hipertensão intracraniana<sup>3</sup>, nistagmo<sup>15</sup>, estrabismo<sup>15</sup> e puberdade precoce por envolvimento do quiasma óptico<sup>2,3,13</sup>.

Os nódulos de Lisch, pequenos hamartomas pigmentados da íris<sup>1,2,5,7</sup>, devem ser pesquisados através de exame OFT com lâmpada de fenda nos doentes com suspeita de NF1<sup>1,2,4,5,7</sup>. Habitualmente surgem na adolescência precoce<sup>3</sup> e observam-se em 90% após os 16 anos<sup>1,4</sup>. Não diminuem a acuidade visual<sup>1,4,7</sup>.

As lesões ósseas características, e diagnósticas, de NF1 incluem a displasia dos ossos longos e da asa do esfenóide. A displasia dos ossos longos, observada em cerca de 14% dos doentes com NF1<sup>4</sup>, é habitualmente congénita<sup>1,3</sup> e frequentemente envolve a tibia<sup>1,3,4</sup>. Pode ser identificada precocemente, através de curvatura congénita do membro envolvido<sup>1,4</sup>, ou mais tardiamente, na idade da marcha<sup>1</sup>, quando podem ocorrer fracturas patológicas<sup>2</sup>. A displasia da asa do esfenóide, observada em 1-5% dos doentes com NF1<sup>1,3</sup>, é congénita<sup>1</sup> e habitualmente unilateral e não evolutiva<sup>1,3,5</sup>. Frequentemente é assintomática<sup>5</sup>, mas pode manifestar-se sob a forma de proptose ou assimetria facial<sup>2</sup>; em cerca de 50% dos doentes surge associada a neurofibroma plexiforme temporo-orbitário ipsilateral<sup>1,3</sup>.

### Marcha diagnóstica

O diagnóstico nos lactentes e crianças sem história familiar de NF1 pode ser difícil já que o aparecimento de algumas características clínicas depende da idade<sup>2</sup> (Quadro I). Na criança pequena as manchas café-com-leite podem ser o único sinal<sup>1,2,5</sup>, pelo que mesmo na ausência de história familiar e de outros critérios, deve ser presumido o diagnóstico de NF1. O seguimento médico permitirá identificar outras manifestações da doença, habitualmente estabelecendo-se o diagnóstico de NF1 até aos quatro anos de idade<sup>2</sup>. Neste grupo etário, a pesquisa de nódulos de Lisch através de exame OFT é pouco rentável e o uso da ressonância magnética (RM) cerebral para a pesquisa de glioma da via óptica é controverso<sup>1</sup>. A radiografia dos ossos longos poderá ser um complemento ao diagnóstico<sup>1</sup>.

**Quadro I.** Características e complicações da neurofibromatose tipo 1 em função da idade de aparecimento mais frequente<sup>1-7,14</sup>.

| Congénitas  |
|---|
| Neurofibromas plexiformes. Pseudo-artrose. Displasia da asa do esfenóide. Displasia vertebral.  |
| Lactente e criança até aos seis anos de idade   |
| Manchas café-com-leite. Efélides axilares e inguinais. Xantogranuloma juvenil. Glioma da via óptica. Pseudo-artrose. Atraso do DPM. Perturbações específicas da linguagem. Convulsões. Macrocefalia.  |
| Seis aos dez anos   |
| Nódulos de Lisch. Escoliose, distrófica ou não-distrófica, com ou sem cifose. Dificuldades de aprendizagem. PHDA.   |
| Pré-adolescência e adolescência   |
| Neurofibromas cutâneos e subcutâneos. Crescimento de neurofibromas plexiformes. Fibromas não-ossificantes dos ossos longos. Osteoporose. HTA por doença renovascular. Tumor maligno das bainhas nervosas periféricas. Atraso pubertário ou puberdade precoce. Baixa estatura. Distúrbios psicossociais. |

DPM, desenvolvimento psicomotor. PHDA, perturbação de hiperactividade e défice de atenção. HTA, hipertensão arterial.

### Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial de NF1 inclui outras formas de neurofibromatose e doenças que cursam com manchas café-com-leite ou alterações pigmentares que se confundem com as mesmas<sup>6</sup> (Quadro II).

**Quadro II.** Diagnósticos diferenciais a considerar perante um doente com suspeita de neurofibromatose tipo 1<sup>5,6,9,16,17</sup>.

| Outras formas de neurofibromatose   |
|---|
| NF1 segmentar/mosaico. Síndrome Noonan/NF1. Síndrome de Watson. Manchas café-com-leite isoladas, de transmissão autossómica dominante (manchas café-com-leite familiares). Síndrome de Legius (síndrome <i>NF1-like</i> ). Neurofibromatose tipo 2. Schwannomatose. |
| Outras doenças com manchas café-com-leite   |
| Síndrome McCune-Albright. Síndromes que resultam de mutações nos genes de reparação do ADN. Homozigotia em um dos genes que causa cancro do cólon sem polipose.   |
| Doenças com máculas pigmentadas   |
| Síndrome LEOPARD. Melanose neurocutânea. Síndrome de Peutz-Jeghers.   |
| Síndromes com crescimento localizado anómalo  |
| Síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber. Síndrome de Proteus.   |
| Doenças com tumores que podem simular neurofibromas   |
| Lipomatose. Síndrome de Banayan-Riley-Ruvalcaba. Fibromatose hialina juvenil. Fibromatose congénita generalizada. MEN tipo 2B.  |

ADN, ácido desoxirribonucleico. MEN tipo 2B, neoplasia endócrina múltipla tipo 2B.

A síndrome de Legius, distúrbio autossómico dominante *NF1-like* descrito em 2007, caracteriza-se por manchas café-com-leite, efélides axilares e macrocefalia, aspectos sobreponíveis à NF1, mas que não se associam a neurofibromas ou tumores do SNC, aspecto distintivo dos dois distúrbios<sup>2,4,9</sup>. Resulta de mutações no gene *SPRED1*, localizado no cromossoma 15<sup>4,9</sup>.

As manchas café-com-leite familiares, de transmissão autossómica dominante, surgem em indivíduos sem outras manifestações de NF1 e são actualmente consideradas uma entidade distinta<sup>4</sup>.

### Considerações genéticas

A NF1 é uma doença com hereditariedade autossómica dominante em que cerca de metade dos casos é de transmissão familiar e nos restantes resulta de mutações *de novo*<sup>2,3</sup>. A penetrância é elevada<sup>2,3</sup>, alcançando os 100% aos 20 anos<sup>4</sup>. Não obstante, a sua expressão fenotípica é muito variável inter e intrafamiliarmente<sup>1,2,4,5</sup>. A gravidade não difere entre os casos resultantes de mutações de transmissão familiar e aqueles resultantes de mutações *de novo*<sup>2</sup>.

A NF1 resulta de uma mutação do gene *NF1* localizado no cromossoma 17q11.2<sup>2-6,17</sup>, responsável pela codificação da neurofibrina<sup>3-6,17</sup>, proteína com expressão no cérebro, rim, baço e timo, entre outros tecidos<sup>2</sup>. O *International NF1 Genetic Analysis Consortium* descreveu e catalogou até ao momento inúmeras mutações<sup>2</sup>, incluindo deleções, inserções, mutações *splicing*, substituições de aminoácidos e rearranjos cromossómicos<sup>5</sup>. Na maioria dos casos, a mutação é

truncante, condicionando a síntese de neurofibrina não funcionante ou parcialmente funcionante<sup>5</sup>. Não foi demonstrada até ao momento uma correlação genótipo-fenótipo óbvia, com excepção da mutação c.2970-2972 delAAT, associada, na maioria dos casos, a fenótipos muito ligeiros<sup>2,9,18</sup>. Cerca de 1-5% dos doentes com NF1 apresentam deleções que envolvem todo o gene *NF1* e caracterizam-se por maior incidência de défice cognitivo, hipercrecimento entre os dois e seis anos de idade, características faciais dismórficas semelhantes às da síndrome de Weaver e neurofibromas cutâneos precoces<sup>2,9,18,19</sup>.

Em 10-12% dos doentes com NF1 foi identificado um fenótipo semelhante ao da síndrome de Noonan<sup>5,9,16</sup> e, adicionalmente, foram descritos padrões fenotípicos raros associados a mutações patogénicas do gene *NF1* que não cumprem estritamente os critérios previamente referidos, nomeadamente doentes com neurofibromatose medular<sup>5,20</sup> ou síndrome de Watson<sup>5,16</sup>.

#### *Tipos de mosaicismo*

Actualmente estão descritos três tipos de mosaicismo na NF1. Na NF1 segmentar as manifestações clínicas da doença estão limitadas a um ou mais segmentos corporais<sup>2,4,5,9</sup>. É causada por mosaicismo somático devido a uma mutação pós-zigótica no gene *NF1*, que resulta em células que contêm uma mutação numa das cópias do gene *NF1* e outras células com as duas cópias do gene *NF1* normais<sup>2</sup>. Habitualmente não existem familiares afectados<sup>2</sup>, não obstante existe risco de transmissão se as células germinativas possuírem a mutação<sup>3</sup>. A NF1 generalizada resulta de mutações somáticas que ocorrem precocemente na embriogénese e é clinicamente semelhante às formas resultantes de mutações germinativas<sup>4,17</sup>, pelo que não são identificadas pela análise de leucócitos<sup>4</sup>. A NF1 gonadal é o tipo mais raro e ocorre quando apenas os óvulos ou espermatozoides estão afectados<sup>4</sup>. Deve suspeitar-se de NF1 gonadal quando nascem dois ou mais filhos com NF1 e os progenitores, com paternidade e maternidade comprovadas, não apresentam manifestações clínicas da doença<sup>4</sup>.

#### *Aconselhamento genético*

O diagnóstico de NF1 numa criança sem história familiar da doença é comum e facilmente justificado pela elevada frequência das mutações “de novo”<sup>2</sup>. No entanto, não é raro o diagnóstico de NF1 num dos pais após o diagnóstico da criança, pelo que é obrigatória a observação dos progenitores<sup>2</sup>.

A descendência de um portador de NF1 apresenta 50% de risco da doença, independentemente de se tratar de uma mutação familiar ou “de novo”<sup>2,3,5,17</sup>. Nos casos em que nenhum dos progenitores cumpre critérios clínicos de NF1, o risco de um outro filho com NF1 é inferior a 1%<sup>2,5,17</sup>. Nestes casos, quando se observa recorrência, o motivo mais provável é a existência de mosaicismo da linha germinativa<sup>2,17</sup>.

#### *Diagnóstico genético*

O estudo molecular das mutações da NF1 permite a detecção de 95% dos doentes com NF1<sup>2-5,9</sup>. Não obstante, exige metodologia complexa por implicar o estudo de um gene de grandes dimensões e por existir uma grande heterogeneidade

de mutações<sup>2,9</sup>. Além disso, na grande maioria dos casos não permite determinar a gravidade ou complicações da doença, pelo que os pais devem compreender os riscos e benefícios do estudo genético antes de ser realizado<sup>2</sup>.

O diagnóstico genético poderá estar indicado nos doentes com algumas características clínicas, como manchas café-com-leite isoladas, sem cumprir critérios diagnósticos<sup>3,4,9</sup>, e para o diagnóstico pré-natal (ou pré-implantação) quando um dos progenitores tem NF1<sup>3,4,9</sup>. De acordo com alguns autores, o estudo genético poderá estar indicado nas crianças com determinados tumores, como glioma da via óptica, nas quais o diagnóstico de NF1 influencia a abordagem terapêutica<sup>21</sup>.

### **Complicações**

A incidência de complicações na NF1 é variável entre os diferentes estudos, nomeadamente por viés de selecção dos doentes (idade, especialidade e centro de referência)<sup>3</sup>. Apesar da maioria dos doentes com NF1 apresentar manifestações ligeiras da doença, aproximadamente um terço dos doentes desenvolve complicações graves<sup>3</sup>. Devido à grande variabilidade intra-familiar e à natureza progressiva da NF1, não é possível determinar o prognóstico após se estabelecer o diagnóstico, especialmente em idade precoce<sup>3</sup>.

As complicações mais comuns da NF1 encontram-se representadas no Quadro I, em função da idade de aparecimento mais frequente.

#### *Complicações ortopédicas*

A principal complicação ortopédica da NF1 é a escoliose, que ocorre em 10-30% dos doentes<sup>1-5</sup>. A escoliose distrófica, secundária a deformidades ósseas<sup>1,5,9</sup>, é habitualmente diagnosticada entre os seis e dez anos de idade<sup>5,9</sup> e é potencialmente mais grave e progressiva<sup>1,5,9</sup>. A forma não-distrófica, semelhante à escoliose idiopática, surge na adolescência e habitualmente é menos grave, sendo corrigida com métodos de reeducação postural<sup>1,3,9</sup>.

Os fibromas não-ossificantes dos ossos longos, nomeadamente fémur e tíbia, são uma complicação possível, característica da adolescência e idade adulta<sup>3</sup>. Obriga a tratamento precoce pelo risco de fractura<sup>3</sup>.

#### *Complicações neurológicas*

As complicações neurológicas da NF1 são variadas e incluem défice cognitivo, dificuldades de aprendizagem, tumores do SNC, epilepsia, cefaleias, hidrocefalia e alterações da neuro-imagem<sup>1-5,9</sup>.

As alterações cognitivas e as dificuldades de aprendizagem constituem problemas comuns nas crianças com NF1<sup>2</sup>. A incidência de défice cognitivo [quociente de inteligência (QI) inferior ao segundo desvio padrão negativo do teste utilizado] é de 4-8%, apenas ligeiramente superior à da população geral (2-3%)<sup>2</sup>.

As dificuldades de aprendizagem específicas observam-se, em determinadas séries, em 30-40% dos casos de NF1<sup>1,4,9</sup>. Uma importante proporção destas crianças apresenta perturbações específicas da linguagem<sup>1,3</sup> e algumas apresentam défice na

competência visuo-espacial (condicionando dificuldade da leitura e linguagem)<sup>3,9</sup> e/ou fraca coordenação fina (dificuldade na escrita)<sup>3</sup>. Trinta a 40% das crianças e adolescentes com NF1 apresentam PHDA<sup>3,5</sup>.

O astrocitoma surge habitualmente na infância precoce, mas o risco persiste até à idade adulta<sup>2</sup>. Pode ser de diferentes tipos, mas mais frequentemente pilocítico<sup>1</sup>, e habitualmente é pouco evolutivo<sup>1</sup>.

Cinquenta a 70% das crianças com NF1 apresentam alterações na RM cerebral designadas em Inglês por *unidentified bright objects* (UBOs) e que se caracterizam por áreas focais de aumento da intensidade do sinal em T2 no tronco cerebral, cerebelo, gânglios da base e tálamo, mas sem tradução em imagens ponderadas em T1 ou na tomografia computadorizada (TC)<sup>1-3,5,9</sup>. O seu significado é incerto<sup>1</sup> e tendem a atenuar-se na idade adulta<sup>1,5</sup>. A RM cerebral dos doentes com NF1 poderá também mostrar um aumento do volume cerebral que pode estar relacionado com alterações cognitivas<sup>2</sup>.

#### Complicações endócrinas

A principal complicação endócrina da NF1 é a baixa estatura, observando-se em cerca de um terço dos doentes<sup>1,9</sup>. Caracte-

riza-se por velocidade de crescimento normal na infância, mas menor surto de crescimento na puberdade<sup>3</sup>. Apesar de raras, podem ocorrer anomalias da puberdade, como atraso pubertário (1,5%) e puberdade precoce, a última habitualmente associada a glioma do quiasma óptico<sup>1,9</sup>. Deve existir atenção particular para uma aceleração muito precoce no crescimento estatural, um dos sinais mais prematuros da puberdade precoce, pelo que se realça a importância do registo regular nas curvas de crescimento adaptadas para as crianças e adolescentes com NF1<sup>2</sup> (Figura 1). O feocromocitoma é menos frequente na criança que no adulto com NF1<sup>1</sup>.

#### Complicações oftalmológicas

A principal complicação oftalmológica da NF1 é o glioma da via óptica. Outras incluem hamartomas da coróide (35-50%), ptose palpebral isolada ou associada a neurofibroma palpebral ou orbitário, anomalias da convergência e glaucoma congénito<sup>1</sup>.

#### Complicações arteriais ou vasculares

A HTA ocorre em 4% dos doentes com NF1<sup>3</sup> e é frequentemente essencial<sup>2,3,5,9,17</sup>. Causas secundárias incluem doença

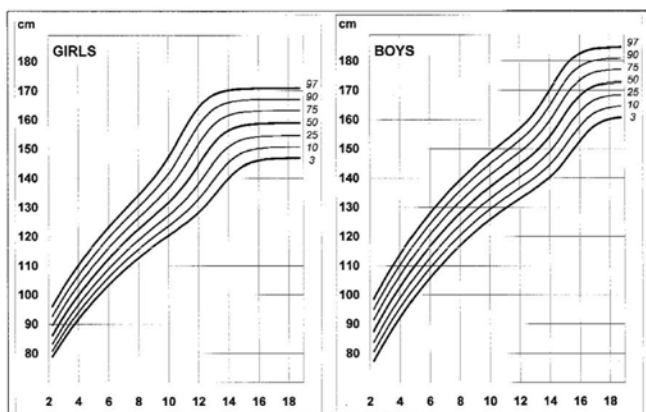


Figura 1a.

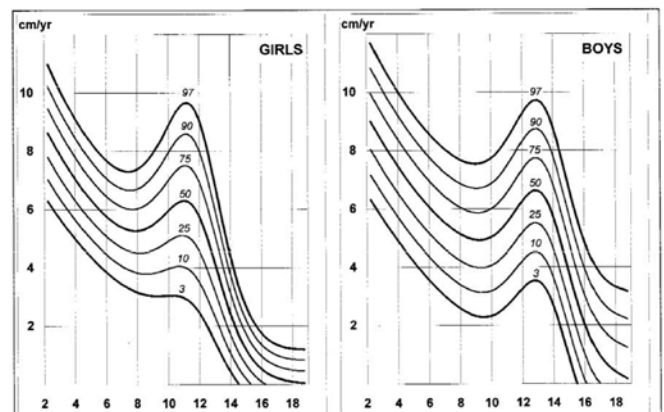


Figura 1c.

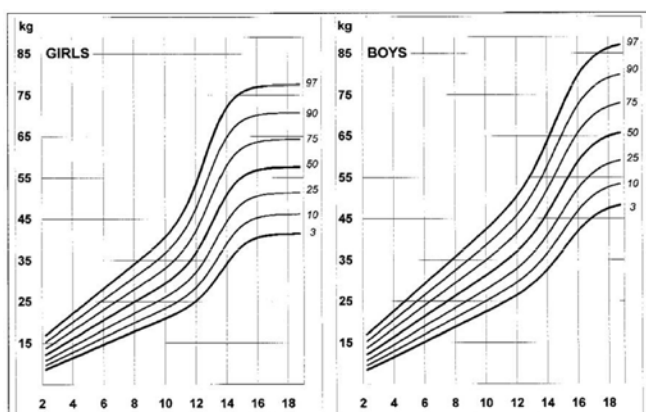


Figura 1b.

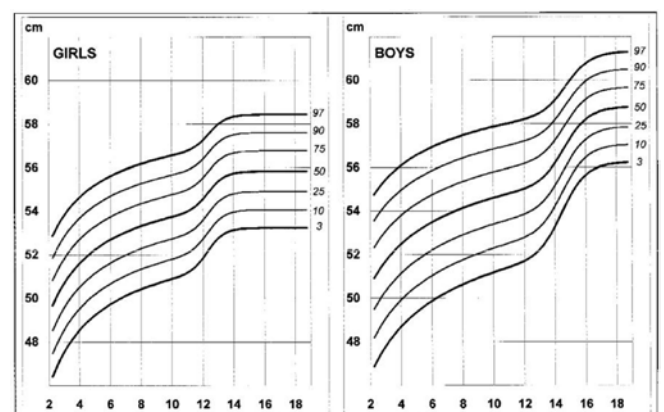


Figura 1d.

**Figura** – Curvas de crescimento desenvolvidas por Clementi *et al.*<sup>22</sup> para as crianças e adolescentes com NF1 com base numa amostra de doentes pertencentes ao registo NEINF, respeitante a três regiões contíguas do Nordeste da Itália. Os autores incluíram os dados auxológicos de 528 doentes com NF1 com o objectivo de desenvolver curvas de percentis para o peso, comprimento/altura e perímetro cefálico (PC). Os gráficos de velocidade de crescimento basearam-se numa amostra de 143 crianças e adolescentes que foram submetidas a medições periódicas. **Figura 1a.** Curvas de percentis para o comprimento/altura das crianças e adolescentes com NF1 de ambos os géneros. **Figura 1b.** Curvas de percentis para o peso das crianças e adolescentes com NF1 de ambos os géneros. **Figura 1c.** Curvas de percentis para a velocidade de crescimento das crianças e adolescentes com NF1 de ambos os géneros. **Figura 1d.** Curvas de percentis para o PC das crianças e adolescentes com NF1 de ambos os géneros.

renovascular (mais comum), feocromocitoma e coarctação da aorta<sup>2,3,5,9,17</sup>. A monitorização anual da tensão arterial (TA) é obrigatória<sup>3,14</sup>. Os doentes com HTA devem ser referenciados adequadamente<sup>3</sup>, devendo excluir-se estenose da artéria renal e, na sua ausência, feocromocitoma<sup>2</sup>.

Outra complicação arterial da NF1 é a displasia arterial parietal fibromuscular, nomeadamente envolvendo a aorta, mesentéricas, pulmonares, cerebrais e renais<sup>1</sup>.

A NF1 associa-se a vasculopatia que pode condicionar variadas complicações cerebrovasculares, nomeadamente ectasia e estenose vascular, aneurisma e moyamoya<sup>23</sup>. As crianças e adolescentes submetidos a radioterapia, nomeadamente para tratamento de tumores próximos do círculo de Willis, apresentam risco acrescido de síndrome de moyamoya<sup>9,24</sup>.

#### Complicações cutâneas

As principais complicações cutâneas foram referidas previamente, acrescentando-se o prurido, manifestação comum na NF1, relacionado com a grande quantidade de mastócitos encontrados nos neurofibromas<sup>4,5</sup>. Habitualmente é generalizado, mas alguns doentes localizam o prurido a determinado tumor<sup>4,5</sup>.

Menos de 1% dos doentes com NF1 apresenta xantogranulomas juvenis, que surgem nos dois primeiros anos de vida e regridem subsequentemente<sup>1</sup>. Está descrita a associação entre xantogranuloma juvenil, leucemia mieloblástica juvenil e NF1<sup>1,4,5</sup>.

#### Complicações oncológicas

Finalmente, as complicações oncológicas observam-se em 5-15% dos doentes com NF1, estimando-se um risco 2,5 a quatro vezes superior ao da população geral<sup>2</sup>. Além dos tumores do SNC, já referidos, a principal complicação oncológica da NF1 é o tumor maligno das bainhas nervosas periféricas, raro antes dos dez anos de idade<sup>1</sup>. O tumor maligno das bainhas nervosas periféricas é agressivo e potencialmente fatal<sup>2,9</sup> e surge tipicamente nos neurofibromas plexiformes pré-existentes<sup>1,2,9,17</sup>. Apesar de alguns autores sugerirem o rastreio do tumor maligno das bainhas nervosas periféricas através de RM, este não é contemplado nas orientações para o seguimento destes doentes dado o longo período de risco para o seu aparecimento (adolescência e idade adulta) e localização variável<sup>2</sup>. Deste modo, é fundamental a identificação precoce de manifestações clínicas sugestivas de transformação maligna<sup>2,17</sup>, nomeadamente aumento rápido das dimensões de um neurofibroma já existente ou “novo”, dor e aparecimento ou modificação de sinais neurológicos pré-existentes<sup>1,2,5,17</sup>. A abordagem inicial perante a suspeita de tumor maligno das bainhas nervosas periféricas deve incluir RM e o diagnóstico diferencial com neurofibromas plexiformes poderá fazer-se através de tomografia por emissão de positrões com 18-fluordesoxiglucose (FDG-PET)<sup>2</sup>. Nos casos de dúvida quanto a possível transformação maligna de um neurofibroma plexiforme pré-existente, poderá realizar-se biopsia<sup>2</sup>.

Outras complicações oncológicas incluem glioblastoma<sup>1,3</sup>, leucemia<sup>1,2,9</sup>, rabiomiossarcoma<sup>1-3</sup>, neuroblastoma<sup>1</sup>, nefroblastoma<sup>1</sup> e neoplasias secundárias (osteossarcoma, síndrome mielodisplásica)<sup>1,3,9</sup>.

#### Esperança de vida

A esperança de vida dos doentes com NF1 é inferior à da população geral, estimando-se uma diminuição em cerca de quinze anos<sup>5</sup>.

### Seguimento e abordagem clínica

O seguimento dos doentes com NF1 tem como objectivo a detecção e tratamento precoces de complicações<sup>3</sup> e requer uma equipa multidisciplinar, que deverá ser coordenada pela Pediatria ou Neuropediatria<sup>2,3</sup> e incluir Oftalmologia e Genética<sup>2</sup>. Em casos particulares poderá ser necessária a colaboração de Dermatologia, Neurocirurgia, Cirurgia Plástica e Endocrinologia Pediátrica<sup>2,14</sup>.

A informação e ensino do doente e da família são fundamentais, nomeadamente no que respeita à história natural e os aspectos genéticos da NF1, necessidade de observações médicas regulares e, em determinadas circunstâncias, medidas terapêuticas dirigidas a determinada complicação<sup>3,6</sup>. Periodicamente deverá rever-se o suporte psicológico familiar e as relações intra-familiares<sup>3</sup>.

#### Aspectos gerais do seguimento clínico

O seguimento dos doentes com NF1 obriga a uma observação clínica periódica, com aumento da frequência nos casos de suspeita de complicações<sup>3</sup>. As recomendações globais para o seguimento periódico do lactente, criança e adolescente com NF1 encontram-se representadas no Quadro III e os sintomas e sinais de alarme que obrigam a uma observação urgente encontram-se no Quadro IV.

**Quadro III.** Recomendações globais para o seguimento periódico do lactente, criança e adolescente com neurofibromatose tipo 1<sup>1,3,6,14</sup>

#### Avaliação inicial

- Observação dos familiares em primeiro grau.
- Confirmação do diagnóstico através da anamnese e exame objectivo completo:
  - Peso, comprimento e PC.
  - TA.
  - Exame neurológico.
  - Observação da pele: manchas café-com-leite, efélides, neurofibromas cutâneos, subcutâneos e plexiformes (localização, tamanho e evolução).
  - Exame ortopédico: cifoescoliose, anomalias dos membros (nomeadamente displasia da tibia).
  - Exame endócrino: alterações pubertárias (caracteres sexuais secundários e velocidade de crescimento)<sup>†</sup>.
  - Exame abdominal.
- Exame OFT: acuidade visual, observação através de lâmpada de fenda, fundo ocular, campos visuais (a realizar por Oftalmologista).
- Avaliação do DPM e do desempenho escolar<sup>‡</sup>.

#### Avaliação anual sistemática

- Sintomas sugestivos de complicações.
- Exame objectivo completo (vide supra), com pesquisa de sinais de complicações de acordo com a idade (Quadro I).
- Exame OFT: acuidade visual, observação através de lâmpada de fenda, fundo ocular, campos visuais (a realizar por Oftalmologista)<sup>§</sup>.
- Avaliação do DPM e do desempenho escolar<sup>‡</sup>.

† Registo em curvas de crescimento desenvolvidas para crianças e adolescentes com NF1 (Figura 1). ‡ A puberdade precoce (caracteres sexuais secundários precoces ou aceleração do crescimento linear) obriga à exclusão de glioma do quiasma óptico ou lesão hipotalâmica<sup>3</sup>. § Nos casos de atraso do DPM deve realizar-se uma avaliação formal e nos casos de dificuldades de aprendizagem poderá realizar-se uma avaliação do QI ou neuropsicológica<sup>3</sup>. ¶ Observação anual até aos oito anos e subsequentemente a cada dois anos<sup>3</sup>.



**Quadro IV.** Sintomas e sinais de alarme que obrigam a uma observação urgente nos lactentes, crianças ou adolescentes com neurofibromatose tipo 1<sup>5</sup>.

| Sintomas ou sinais de alarme no doente com NF1                                |
|---|
| Dor de etiologia desconhecida.  |
| Neurofibromas que alteram rapidamente o tamanho e/ou cor ou que causam dor.   |
| Diminuição da força e/ou parestesias nos membros.                             |
| Incontinência de esfíncteres.   |
| Alteração no equilíbrio ou coordenação.                                       |
| Alteração na intensidade ou frequência das cefaleias.                         |
| Exame neurológico anómalo.  |
| Alteração visual.   |
| HTA de início súbito.   |
| Perda de aquisições do DPM ou regressão das capacidades cognitivas.           |
| Desvio significativo do padrão de crescimento esperado para a idade e género. |

#### Especificidades do seguimento clínico de acordo com a idade

A frequência das complicações da NF1 justifica uma vigilância específica em cada grupo etário, representada no Quadro V.

**Quadro V.** Orientações para o seguimento dos doentes com neurofibromatose tipo 1, de acordo com o grupo etário<sup>3</sup>.

|                               | Um mês a um ano |                |                |                |                |                   | Um a cinco anos |     |                   |                   | Seis a treze anos <sup>7</sup> | Treze a dezoito anos <sup>7</sup> |                   |
|-------------------------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-------------------|-----------------|-----|-------------------|-------------------|--------------------------------|-----------------------------------|-------------------|
|                               | N               | 2M             | 4M             | 6M             | 9M             | 12M               | 15M             | 18M | 24M               | 3-5A <sup>7</sup> |                                |                                   |                   |
| <b>Exame objectivo</b>        |                 |                |                |                |                |                   |                 |     |                   |                   |                                |                                   |                   |
| Crescimento                   | O               | O              | O              | O              | O              | O                 | O               | O   | O                 | O                 | O                              | O                                 |                   |
| DPM                           | S/O             | S/O            | S/O            | S/O            | S/O            | S/O               | S/O             | S/O | S/O               | S/O               | S/O <sup>7</sup>               | S/O                               |                   |
| TA                            | O               | O              | O              | O              | O              | O                 | O               | O   | O                 | O                 | O                              | O                                 |                   |
| Exame da pele                 | O               | O              | O              | O              | O              | O                 | O               | O   | O                 | O                 | O <sup>7</sup>                 | O                                 |                   |
| Exame osteo-articular         | O <sup>8</sup>  | O <sup>8</sup> | O <sup>8</sup> | O <sup>8</sup> | O <sup>8</sup> | O <sup>8</sup>    | O               | O   | O                 | O                 | O                              | O                                 |                   |
| Exame neurológico             | O               | O              | O              | O              | O              | O                 | O               | O   | O                 | O                 | O                              | O                                 |                   |
| Rastreio OFT                  | S/O             | S/O            | S/O            | S/O            | S/O            | S/O <sup>11</sup> | S               | S   | S/O <sup>11</sup> | S/O <sup>11</sup> | S/O <sup>11</sup>              | S/O <sup>11</sup>                 |                   |
| Rastreio auditivo             | S               | S              | S              | S              | S              | S/O <sup>9</sup>  | S               | S   | S                 | S/O <sup>9</sup>  | S/O                            | S/O                               |                   |
| Maturação sexual              |                 |                |                |                |                |                   |                 |     |                   |                   | O                              | O                                 |                   |
| <b>Avaliação psicossocial</b> |                 |                |                |                |                |                   |                 |     |                   |                   |                                |                                   |                   |
| Programa pré-escolar          |                 |                |                |                |                |                   |                 |     |                   |                   | S                              |                                   |                   |
| Desempenho escolar            |                 |                |                |                |                |                   |                 |     |                   |                   |                                | S/O <sup>12</sup>                 | S/O <sup>12</sup> |
| Integração psicossocial       |                 |                |                |                |                | S                 | S               | S   | S                 | S                 | S                              | S                                 |                   |
| Relações familiares           | S               |                |                | S              |                | S                 | S               | S   | S                 | S                 | S                              | S                                 |                   |

N, neonatal. M, meses. A, anos. O, avaliação objectiva através de exame físico. S, avaliação subjectiva através da anamnese. <sup>7</sup>Frequência anual. <sup>8</sup>Avaliação da linguagem e capacidades motoras, com avaliação formal do DPM se forem detectadas alterações no rastreio periódico. <sup>9</sup>Rever se indicação para tratamento cirúrgico de neurofibromas e referenciar se aumento do tamanho de um neurofibroma superficial ou se evidência de lesão interna ocupante de espaço. <sup>10</sup>Importante identificar os casos de displasia da tibia antes de o lactente começar a fazer apoio nos membros inferiores, com suporte de peso e risco de fractura patológica e pseudo-artrose. <sup>11</sup>Referenciar a consulta de Oftalmologia. <sup>12</sup>Referenciar a consulta de Otorrinolaringologia. <sup>13</sup>Fundamental pesquisar sinais de dificuldades de aprendizagem e de PHDA.

#### Estudos complementares

Os exames complementares devem ser orientados pela clínica<sup>1</sup>. O *National Institutes of Health Consensus Development Conference* não recomenda a realização de neuro-imagem no momento do diagnóstico de NF1, em crianças assintomáticas<sup>3</sup>. Uma possível excepção respeita à realização de RM cerebral para exclusão de glioma da via óptica, nomeadamente em crianças pequenas (ver *Rastreio, diagnóstico, seguimento e tratamento do glioma da via óptica*)<sup>1</sup>. Alguns autores sugerem radiografia dos joelhos na adolescência para rastreio de fibromas não-ossificantes dos ossos longos<sup>7</sup>.

#### Rastreio, diagnóstico, seguimento e tratamento do glioma da via óptica

##### Rastreio

Na criança e adolescente com NF1 é obrigatória a observação regular (anual até aos oito anos e subsequentemente a cada dois anos) por Oftalmologia, incluindo avaliação da acuidade visual, campos visuais por confrontação, teste de visão de cores, avaliação das pupilas, pálpebras, mobilidade extra-ocular e íris, e fundo ocular<sup>14</sup>. Deverá ainda valorizar-se a observação da curva de percentis para a altura e respectiva

velocidade de crescimento (o envolvimento quiasmático por um glioma da via óptica pode condicionar puberdade precoce, sendo o primeiro sinal um crescimento linear acelerado)<sup>14</sup>.

Actualmente não está indicada neuro-imagem de retina<sup>3</sup>, no entanto as recomendações variam de acordo com os autores (Quadro VI). A identificação de sintomas de disfunção visual ou um exame OFT anormal obrigam à realização de neuro-imagem.

**Quadro VI.** Recomendações de diferentes grupos internacionais quanto à realização de neuro-imagem de retina para rastreio de glioma da via óptica nos doentes com neurofibromatose tipo 1.

|   |
|---|
| <b>National Institutes of Health Consensus Development Conference, National Neurofibromatosis Foundation e NF1 Optic Pathway Glioma Task Force (EUA)<sup>3,25</sup>.</b>  |
| – Não está recomendada neuro-imagem de retina.  |
| <b>UK Neurofibromatosis Association Clinical Advisory Board (Reino Unido)<sup>6</sup>.</b>  |
| – Não está recomendada neuro-imagem de retina.  |
| <b>Réseau NF-France (França)<sup>1</sup>.</b>   |
| – Recomendada RM cerebral em crianças que não colaboram no exame OFT (menos de seis anos e/ou problemas cognitivos). Se normal, repetir após dois anos se continuar a não existir colaboração para o exame OFT. |
| – Não está recomendada RM cerebral em crianças com mais de seis anos e colaborantes para o exame OFT.   |

EUA - Estados Unidos da América.

## Diagnóstico

O diagnóstico do glioma da via óptica baseia-se em técnicas de neuro-imagem (TC ou RM cerebral), que permitem a observação de achados específicos, considerados diagnósticos<sup>1,13,15</sup>. A RM constitui o método preferido<sup>13,14</sup> já que a TC é menos sensível na observação da extensão intracraniana do tumor<sup>13</sup>. Estão descritos três padrões típicos na neuro-imagem: espessamento tubular do nervo e quiasma ópticos, tumor supra-selar com expansão contígua para o nervo óptico e tumor supra-selar com envolvimento do feixe óptico<sup>11</sup>.

## Seguimento após o diagnóstico

A história natural do glioma da via óptica é variável, não existindo critérios patológicos ou radiológicos capazes de prever o comportamento de determinado tumor<sup>13,15</sup>. Nos doentes com NF1 a evolução é habitualmente mais insidiosa<sup>13,15</sup> e portanto com melhor prognóstico<sup>13,15</sup>. Assim, opta-se frequentemente por uma abordagem conservadora, com monitorização regular<sup>13</sup>. A frequência das reavaliações oftalmológica e imagiológica é pouco consensual, com intervalos que variam entre os três e 24 meses.

## Tratamento

O tratamento do glioma da via óptica é controverso e baseia-se apenas em estudos observacionais<sup>8</sup>. Obriga à intervenção de uma equipa multidisciplinar (Oftalmologia, Oncologia Pediátrica, Radioterapia, Neuroradiologia, Neurocirurgia) e deverá ser adequado de acordo com a idade do doente e localização do tumor<sup>8</sup>. As principais orientações, de acordo com diferentes autores, encontram-se no Quadro VII.

**Quadro VII.** Orientações terapêuticas, de acordo com diferentes autores, para o glioma da via óptica nas crianças e adolescentes com neurofibromatose tipo 1<sup>2,3,6-8,10,13,15,17,26</sup>.

|   |
|---|
| <b>Abordagem conservadora.</b>  |
| Para a doença não progressiva, com seguimento realizado em centros com Oftalmologia Pediátrica com experiência em NF1.  |
| <b>Quimioterapia.</b>   |
| Primeira linha para a doença progressiva, caracterizada por aumento do volume tumoral clinicamente significativo, diminuição progressiva da acuidade visual, proptose, sintomas/sinais endócrinos. Vincristina e carboplatina (redução do volume tumoral e preservação da visão residual).  |
| <b>Radioterapia.</b>  |
| Globalmente não recomendada pelo risco de neoplasias secundárias e consequências neuropsicológicas, vasculares e endócrinas. Ponderar radioterapia se quimioterapia ineficaz e nos gliomas quiasmáticos progressivos.   |
| <b>Cirurgia.</b>  |
| Indicações: proptose grave, perda visual grave e irreversível, dor no olho amaurótico remoção do nervo óptico intra-orbitário por motivos cosméticos, tratamento de exposição da córnea, gliomas exofíticos no quiasma óptico com efeito de massa ou hidrocefalia, hidrocefalia obstrutiva. Não é opção no glioma intrínseco do quiasma, glioma hipotalâmico ou retroquiasmático. |

## Agradecimentos

Os autores agradecem as correcções e sugestões efectuadas pelos membros da Sociedade Portuguesa de Neuropediatria.

## Referências

1. Pinson S, Créange A, Barbarot S, Stalder JF, Chaix Y, Rodriguez D et al. Neurofibromatose 1: recommandations de prise en charge. *Arch Pediatr* 2002;9:49-60.
2. UpToDate. Neurofibromatosis type 1 (von Recklinghausen's disease). *Last literature review version 19.1* Janeiro 2011. Acessível em: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
3. Hersh JH and The Committee on Genetics. Health supervision for children with neurofibromatosis. *Pediatrics* 2008;121:633-41.
4. Boyd KP, Korf BR, Theos A. Neurofibromatosis type 1. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:1-14.
5. Radtke HB, Sebold CD, Allison C, Haidlen JL, Schneider G. Neurofibromatosis type 1 in genetic counseling practice: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Counsel* 2007;16:387-407.
6. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, Moss C, Willshaw H, Evans DG et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2007;44:81-8.
7. Williams VC, Lucas J, Babcock MA, Gutmann DH, Korf B, Maria BL. Neurofibromatosis type 1 revisited. *Pediatrics* 2009;123:124-33.
8. Crowe FW, Schull WJ, Neel JV. *A Clinical, Pathological and Genetic Study of Multiple Neurofibromatosis*. Springfield, IL: Charles C. Thomas; 1956.
9. Jett K, Friedman JM. Clinical and genetic aspects of neurofibromatosis 1. *Genet Med* 2010;12(1):1-11.
10. Shamji MF, Benoit BG. Syndromic and sporadic pediatric optic pathway gliomas: review of clinical and histopathological differences and treatment implications. *Neurosurg Focus* 2007;23(5):E3.



11. UpToDate. Optic pathway glioma. *Last literature review version 19.1* Janeiro 2011. Acessível em: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
12. Korones DN, Padowski J, Factor BA, Constine LS. Do children with optic pathway tumors have an increased frequency of other central nervous system tumors? *Neuro Oncol* 2003;5:116-20.
13. Chung EM, Spetch CS, Schoeder JW. Pediatric orbit tumors and tumorlike lesions: neuroepithelial lesions of the ocular globe and optic nerve. *Radiographics* 2007;27:1159-86.
14. Binning MJ, Liu JK, Kestle JRW, Brockmeyer DL, Walker ML. Optic pathway gliomas: a review. *Neurosurg Focus* 2007;23(5):E2.
15. Lee AG. Neuroophthalmological management of the optic pathway gliomas. *Neurosurg Focus* 2007;23(5):E1.
16. Tassabehji M, Strachan T, Sharland M, Colley A, Donnai D, Harris R et al. Tandem duplication within a neurofibromatosis type 1 (NF1) gene exon in a family with features of Watson syndrome and Noonan syndrome. *Am J Hum Genet* 1993;53:90-5.
17. Ferner RE. Neurofibromatosis 1. *Eur J Hum Genet* 2007;15:131-8.
18. Sabbagh A, Pasmant E, Laurendeau I, Parfait B, Barbarot S, Gillot B et al. Unravelling the genetic basis of variable clinical expression in neurofibromatosis 1. *Hum Mol Genet* 2009;18:2768-78.
19. Spiegel M, Oexle K, Horn D, Windt E, Buske A, Albrecht B et al. Childhood overgrowth in patients with common NF1 microdeletions. *Eur J Hum Genet* 2005;13:883-8.
20. Kluwe L, Tatagiba M, Fünsterer C, Mautner VF. NF1 mutations and clinical spectrum in patients with spinal neurofibromas. *J Med Genet* 2003;40:368-71.
21. Friedman FM. Neurofibromatosis 1. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, eds. *GeneReviews*. Seattle: University of Washington; 1993.
22. Clementi M, Milani S, Mammi I, Boni S, Mancioti C, Tenconi R. Neurofibromatosis type 1 charts. *Am J Med Genet* 1999;87:317-23.
23. Rosser TL, Vezina G, Packer RJ. Cerebrovascular abnormalities in a population of children with neurofibromatosis type 1. *Neurology* 2005;64:553-5.
24. Ullrich NJ, Robertson R, Kinnamon DD, Scott RM, Kieran MW, Turner CD et al. Moyamoya following cranial irradiation for primary brain tumors in children. *Neurology* 2007;68:932-8.
25. Listernick R, Louis DN, Packer RJ, Gutmann DH. Optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis 1: consensus statement from the NF-1 Optic Pathway Glioma Task Force. *Ann Neurol* 1997;41:143-9.
26. Driever PH, Hornstein SV, Pietsch T, Kortmann R, Warmuth-Metz M, Emser A et al. Natural history and management of low-grade glioma in NF-1 children. *J Neurooncol* 2010;100:199-207.