

## Neurofibromatose do Tipo 1 – Proposta de Protocolo de Seguimento

MARISOL ANSELMO, EULÁLIA CALADO, JOSÉ P. VIEIRA, ANA I. DIAS, ANA MOREIRA, KARIN DIAS

Serviço de Neurologia Pediátrica  
Hospital de Dona Estefânia

### Resumo

A Neurofibromatose tipo 1 (NF1) é uma doença multissistémica de carácter progressivo. Tem uma expressão fenotípica muito variada, sem factores preditivos de gravidade.

**Objectivos:** caracterizar a população pediátrica com NF1 seguida na consulta de Neurologia Pediátrica no Hospital de Dona Estefânia (HDE) e os principais motivos de referência; definir um protocolo de seguimento; definir critérios de referenciação para o neuropediatra.

**Material e Métodos:** realizou-se um estudo retrospectivo e longitudinal através da consulta dos processos clínicos. Incluiu todas as crianças com critérios de diagnóstico de NF1 de acordo com National Institutes of Health Consensus Development Conference criteria de 1988. Os dados foram comparados com outras séries recentes.

**Resultados:** São 28 as crianças com critérios de diagnóstico de NF1, 15 (53%) do sexo feminino e 17 (60,7%) com antecedentes familiares de NF1. A média da idade do diagnóstico é  $3,6 \pm 3,3$  anos (3m – 14a) e a idade média actual é de  $8 \pm 7,05$  anos (11m – 15a). O principal motivo de referenciação à consulta de Neurologia foi um pedido de orientação face à presença de manchas “café com leite”, que estiveram presentes em 100% dos casos. A epilepsia ocorreu em 4 (14,2%) crianças, com crises parciais complexas. Surgiram complicações graves em 7 crianças (25%): tumor do SNC (3); linfoma (1); pseudoartrose da tibia (1); epilepsia refractária (1); neurofibroma retroperitoneal (1).

**Conclusões:** Sendo a NF1 uma doença de início na infância, cabe ao pediatra um papel central na gestão desta doença multifacetada, através de consultas regulares, com o apoio de um protocolo de seguimento, com vista à detecção precoce de potenciais complicações e referência atempada dos doentes.

**Palavras – Chave:** Neurofibromatose tipo 1, crianças, protocolo de seguimento.

### Summary

#### Neurofibromatosis Type 1 – Proposal of and Follow up Guidelines

Neurofibromatosis (NF1) is a progressive multisystemic disorder. The variable phenotype expression and the absence of gravity predictive factors underline the importance of regular clinical follow up.

**Objectives:** To characterise the paediatric population with NF1 that is regularly followed up in the paediatric neurology outpatient clinic in HDE and understand the main reasons of referral; to define management and follow up guidelines of NF1 children; to define Neuropediatrics referral criteria.

**Methods and Material:** retrospective longitudinal study based on clinical records review, that includes all the children with diagnosis of NF1 according to the *National Institutes of Health Consensus Development Conference criteria*, 1988. The data was compared with other recent large series.

**Results:** 28 non related children with NF1 were evaluated; 15 (53%) were female and 17 (60,7%) had NF1 family history. The mean age: at diagnosis was  $3,6 \pm 3,3$  years (3m-14y); at evaluation was  $8 \pm 7,05$  years (11m-15y). The main reason for Neuropediatrics referral was the presence of “café-au-lait” spots, that were present in 100% of the children. Four children (14,2%) had epilepsy with partial complex seizures. Serious complications occurred in 7 children (25%): CNS tumour (3); lymphoma (1); tibial pseudoarthrosis (1); refractory epilepsy (1); retroperitoneal neurofibroma (1).

**Conclusion:** As NF1 appears mostly in paediatric age, we think that the Paediatrician has a main role in the guidance management of these children, with regular reviews, to early detection of complications and timely referral to other specialists.

Correspondência: Eulália Calado  
Serviço de Neurologia Pediátrica  
Hospital de Dona Estefânia  
Rua Jacinta Marto  
1150 Lisboa  
hde.neuro@mail.telepac.pt

Recebido: 29.03.14

Aceite: 31.05.05

**Key-Words:** Neurofibromatosis 1, children, management and follow up guidelines.

### Introdução

A Neurofibromatose tipo 1 (NF1) foi descrita pela primeira vez em 1882 por Von Recklinghausen. Os critérios de diagnóstico foram estabelecidos em 1988 de acordo com *National Institutes of Health Consensus Development Conference (NIH/CDC) criteria* e revistos posteriormente em 1997; assim a presença de 2 ou mais critérios permitem fazer o diagnóstico de NF1 (Quadro I). Em 1999 foi fundado o registo internacional de doentes – [www.nf.org](http://www.nf.org).<sup>(1)</sup>

Quadro I

Critérios de Diagnóstico de NF1	
Diagnóstico se $\geq 2$ critérios:	
•	$\geq 6$ Manchas “café com leite” com mais de 5 mm em prépubre e mais de 15 mm após a puberdade.
•	$\geq 2$ Neurofibromas de qualquer tipo ou 1 neurofibroma plexiforme
•	Efélides na região das pregas (axilar, inguinal) – sinal de Crowe’s
•	Glioma óptico
•	$\geq 2$ Nódulos de Lisch – hamartomas na íris
•	Lesão óssea – displasia da tibia com ou sem pseudoartrose; displasia do esfenóide
•	Familiar em 1º grau com NF1

Critérios de Diagnóstico de NF1 segundo *National Institutes of Health Consensus Development Conference criteria* de 1988 (revistos em 1997)

É uma doença autossómica dominante, multissistémica, que progride ao longo da vida. É estimada uma incidência de 1/3000-4000 casos, sem predomínio de sexo<sup>(1,2)</sup>.

Tem 100% de penetrância, embora a expressão clínica da doença esteja dependente da idade. É fundamental conhecer a história natural da doença e o seu carácter progressivo; algumas das manifestações clínicas só aparecem mais tarde na adolescência ou mesmo em idade adulta<sup>(2)</sup> (Quadro II). No entanto, cerca de 90% das crianças com NF1 entre

Quadro II

	Congénito (0-2 anos)	Pré-escolar (2-6 anos)	2ª Infância e adolescência (6-16 anos)	Adultos (>16 anos)
• Manchas café com leite	→			
• Neurofibroma Plexiforme	→			
• Neurofibromas			→	
• Displasia tibial			→	
• Efélides			→	
• Glioma óptico			→	
• Dif. aprendizagem				→
• HTA				→
• Cefaleias				→
• Escoliose				→

Cronologia das principais manifestações clínicas da NF1. Podem estar presentes nos primeiros anos de vida ou surgir até a idade adulta

os 5-6 anos de idade, já apresentam pelo menos 2 critérios de diagnóstico. Não obstante ser uma doença autossómica dominante, em cerca de metade dos casos pode surgir de forma esporádica (sem história familiar), como mutações espontâneas do gene NF1. Tem uma expressão fenotípica muito variável, até na mesma família<sup>(2,3)</sup>.

A mutação génica, detectada em 1990 localiza-se no cromossoma 17 na região 17q11.2. Este gene codifica uma proteína, a neurofibrina, com funções de supressor tumoral; a reduzida ou ausente expressão desta, encontra-se associada ao desenvolvimento de tumores benignos e malignos (nomeadamente astrocitomas) e perturbações do desenvolvimento cognitivo<sup>(4,5)</sup>.

As manchas café com leite são características da doença de Von Recklinghausen, surgem em 100% doentes, podem estar presentes logo ao nascimento ou surgir durante o primeiro ano de vida, aumentando posteriormente em número e em tamanho<sup>(1,2)</sup>. A presença destas lesões na criança e num familiar em 1º grau (com critérios da doença), permite afirmar o diagnóstico de NF1<sup>(1)</sup>.

O diagnóstico pode ser duvidoso no caso de uma criança com as típicas manchas café com leite e sem outros critérios associados (nomeadamente familiar em 1º grau com NF1). Nestes casos pode ser útil: o apoio do Oftalmologista para detecção dos nódulos de Lisch; o pedido de ressonância magnética (RMN) encefálica, onde podem ser evidentes as imagens focais de hipersinal em T2 (“*unidentified bright objects –UBOs*”); o pedido de radiografia dos ossos longos (suspeita de displasia); ou o pedido da confirmação por genética molecular<sup>(6)</sup>.

A detecção da mutação génica por técnicas de genética molecular é dispendiosa, o seu pedido deve ser criterioso e se possível com o apoio de um colega de Genética Médica<sup>(3)</sup>. A variabilidade clínica da NF1 e o carácter imprevisível da sua evolução faz com que muitos pediatras não se sintam seguros no seguimento destas crianças. Dado que a maioria das potenciais complicações são do foro neurológico, habitualmente são referenciadas ao Neuropediatra logo que diagnosticadas ou mesmo apenas na suspeita do diagnóstico.

### Objectivos

Os objectivos deste trabalho foram: caracterizar a população pediátrica com NF1 seguida na consulta de Neurologia Pediátrica do HDE e determinar os principais motivos de referenciação; criar um protocolo de seguimento dos doentes com NF1, atribuindo ao pediatra um papel central e definir os critérios de referenciação à consulta de Neuropediatria.

## Material e Métodos

Foi efectuado um estudo retrospectivo e longitudinal que incluiu todos os doentes com critérios de diagnóstico de NF1, (segundo os critérios do NIH/CDC). Os dados foram obtidos através da consulta dos processos clínicos de todos os doentes com NF1 observados na consulta de Neuropediatria do HDE durante dois anos consecutivos, entre Agosto de 2001 e Julho de 2003.

Parâmetros analisados: idade na altura do diagnóstico e a actual; sexo; raça; antecedentes familiares de NF1; manifestações cutâneas, oculares, do Sistema Nervoso Central (SNC), ortopédicas, endócrinas, cardíacas, cognitivas; achados da RMN encefálica e a terapêutica em curso.

## Resultados

Entre Agosto de 2001 e Julho de 2003, na consulta de Neuropediatria do HDE, foram observadas 28 crianças com critérios de diagnóstico de NF1 e 5 crianças sem critérios que permitissem afirmar a presença desta doença.

Das 28 crianças com NF1: 15 (53%) são do sexo feminino e 22 (78,5%) são caucasianas. O diagnóstico foi efectuado em média aos 3,6 ±3,3 anos (3m – 14a) e a idade média actual é de 8 ±7,05 anos (11m – 15a). São 17 (60,7%) as crianças com antecedentes familiares de NF1, com predomínio da transmissão materna (76% dos casos).

As manchas café com leite estavam presentes em 100% das crianças. As efélides axilares e inguinais observaram-se em 9 (32,1%) dos casos. Os neurofibromas cutâneos surgiram em 6 (21,4%) casos. Os neurofibromas únicos ocorreram em 6 crianças, localizados à: laringe (1), língua (1), mediastino (1), região lombar (2), face e região temporal (1). Em uma criança ocorreu 1 neurofibroma interno, retroperitoneal. (Quadro III)

Quadro III

Manifestações cutâneas	n	%
- Manchas "café com leite"	28	100
- Efélides axilar/inguinal	9	32,1
- Neurofibromas cutâneos	8	28,5
≤ 10 anos	6	21,4
> 10 anos	2	7,1
- Neurofibroma plexiforme único	6	21,4
- Neurofibroma interno	1	3,5
- Xantogranuloma	1	3,5
- Angioma plano	1	3,5

Manifestações cutâneas.

As manifestações oculares estiveram presentes em 11 crianças: 9 (32,1%) com nódulos de Lisch, que se observaram entre os 4 e os 10 anos e 2 (7,1%) com glioma óptico sintomático (um localizado no quiasma óptico, com estrabismo bilateral convergente e diminuição da acuidade visual; o outro no nervo óptico esquerdo, com redução do campo visual e da acuidade visual ipsilateral). (Quadro IV)

Quadro IV

Manifestações oculares	n	%
Nódulos de Lisch	9	32,1
< 4 anos	0	0
4-10 anos	9	32,1
>10 anos	0	0
Glioma assintomático	0	0
Glioma sintomático	2	7,1

Manifestações oculares.

Quanto às manifestações do SNC: 14 (50%) com macrocefalia; 6 (21,4%) com cefaleias; 4 (14,2%) com epilepsia; 2 (7,1%) com hidrocefalia (por estenose do aqueduto de Sylvius); 1 com um tumor glial. Todas as crianças com epilepsia apresentavam crises parciais complexas, sendo a idade média de início aos 3,2 anos. Apenas uma criança tem epilepsia refractária, que obriga a politerapia com clobazam, valproato de sódio (VPA) e carbamazepina; as restantes crianças foram controladas com VPA. Num dos casos constatou-se a existência de antecedentes familiares de epilepsia.

As complicações ortopédicas ocorreram em 6 (21,4%) crianças: 5 com escoliose e uma com pseudoartrose da tibia que sofreu amputação da perna.

Numa criança foi constatada a existência de hipertensão arterial, por provável displasia da artéria renal.

Surgiu um linfoma de Burkitt, na região cervical, numa criança com 5 anos de idade, caucasiana.

As alterações cognitivas manifestas por dificuldades de aprendizagem, sobretudo nas áreas da leitura e escrita, estiveram presentes em 16 (57,1%) das crianças. A hiperactividade isolada foi notada em 4; foi diagnosticado défice de atenção com hiperactividade em 3 (10,7%); duas crianças têm atraso global do desenvolvimento (uma no contexto de glioma do quiasma óptico e outra por paralisia cerebral na sequência de anóxia neonatal grave).

Foram detectadas alterações na RMN encefálica, com hipersinal em T2 (UBO) em 20 (71,4%) crianças. A localização foi: núcleos pálidos, putamen, tálamo, dentados,

hemisférios cerebelosos e tronco cerebral. Neste grupo de crianças, 14 apresentavam alterações cognitivas, 10 macrocefalia e 2 hidrocefalia.

São 5 as crianças com NF1 com terapêutica em curso: metilfenidato (2); VPA (2); VPA+clobazam+carbamazepina (1).

Não cumprem critérios de diagnóstico de NF1, 5 crianças, todas elas apresentando as manchas café com leite características: 4 têm idade igual ou inferior a 4 anos e uma com 13 anos apresenta dificuldades de aprendizagem e epilepsia (não consideradas como critério de diagnóstico).

Analísamos os motivos de referenciação (pelos Pediatras e Médicos de Família) das crianças com suspeita de NF1; na maioria dos casos, 60,7% (17), foi a detecção de manchas café com leite e consequente pedido de orientação, que motivou a referência.

### Discussão

De acordo com as séries descritas, a NF1 afecta igualmente os dois sexos <sup>(2)</sup>, na nossa população ocorreu em 53,6% das crianças do sexo feminino.

Os antecedentes familiares estiveram presentes na maioria dos casos (60,7%), facto que facilita o diagnóstico definitivo de NF1.

As manchas café com leite ocorreram em 100% dos doentes, o que está de acordo com a literatura <sup>(1-3)</sup>.

As efélides axilares e inguinais surgiram em 32,1% dos casos. A literatura estima a sua presença em 80-85% dos casos, sobretudo a partir da adolescência <sup>(2)</sup>. Atendendo à idade média actual destas crianças ser de 8 anos, espera-se um acréscimo destas manifestações com a idade. O mesmo se passa em relação aos neurofibromas cutâneos que surgem predominantemente na adolescência em 55% dos casos de NF1 <sup>(7-11)</sup>; na presente população foram detectados em 8 casos (38,5%). Os neurofibromas plexiformes são muitas vezes congénitos, constituindo a excepção <sup>(1-3)</sup>. Foram detectados 6 neurofibromas plexiformes únicos, de extrema gravidade pela sua localização e carácter infiltrativo.

Os nódulos de Lisch foram diagnosticados em 9 (32,1%) crianças; na literatura o aparecimento surge em 70 a 90% dos casos a partir dos 16 anos de idade <sup>(2)</sup>.

O glioma óptico é considerado um tumor benigno do SNC, originário do tecido glial (na histologia revelam-se como astrocitomas de baixo grau – astrocitomas pilocíticos) <sup>(12)</sup>. Desconhece-se a razão pela qual alguns destes tumores podem crescer rapidamente, sendo muito agressivos; outros evoluem lentamente, permanecendo assintomáticos durante muito tempo e até regredindo espontaneamente. Pouco se sabe sobre a evolução natural do glioma óptico, sendo por isso difícil estabelecer um padrão protocolar de vigilância <sup>(12)</sup>. É o tumor do SNC mais fre-

quente nas crianças com NF1, pode surgir em qualquer parte da via óptica, frequentemente são bilaterais. Com uma incidência de 15%, aparecem sobretudo até aos 4-5 anos de idade; em 25-50% dos casos surgem de forma assintomática. As manifestações clínicas que denunciam a sua presença podem ser: estrabismo, alteração da campimetria, proptose ou alterações endócrinas (sinais de puberdade precoce). O exame de escolha para o diagnóstico é a RMN encefálica <sup>(8,12)</sup>. A terapêutica (cirurgia, radioterapia ou quimioterapia) está reservada para os gliomas ópticos progressivos e sintomáticos <sup>(12)</sup>. Na nossa população 2 crianças (7,1%), entre 4 e 8 anos de idade, tiveram glioma óptico sintomático.

A macrocefalia na NF1 surge essencialmente por aumento de volume do encéfalo; verificou-se em 50% dos nossos casos, dado concordante com outras séries <sup>(2-5)</sup>.

Nas crianças com NF1 está descrito o aparecimento de epilepsia em 3,8-6% dos casos, apresentando a maioria (85%) crises parciais complexas <sup>(9)</sup>. Neste estudo ocorreu em 14,2% dos casos, valor acima do descrito na literatura; este facto é justificável, atendendo a que se trata duma consulta de referência para a patologia neurológica.

As dificuldades de aprendizagem (leitura e escrita) são um factor de extrema preocupação para os pais; nesta série surgiu em 57,1% das crianças, dado concordante com a literatura. O QI médio (pela escala de Wechsler) nas crianças com NF1 varia entre 89-98, ou seja menos 1 desvio padrão relativamente à população sem a doença (média de 100) <sup>(10)</sup>.

Alterações do foro endocrinológico podem estar presentes, tais como: puberdade precoce (que pode assinalar a presença de um glioma do quiasma óptico), baixa estatura e em menos de 1% o feocromocitoma <sup>(6)</sup>. Nesta série não se constatou qualquer destas alterações.

As imagens focais na ponderação T2 da RMN encefálica com intensidade aumentada surgem nos gânglios da base, cerebelo ou substância branca subcortical e encontram-se em 40-60% dos doentes com NF1. Não parecem estar associadas a sinais neurológicos focais ou alterações cognitivas, surgem precocemente, desaparecem muitas vezes antes da idade adulta. Não têm efeito compressivo ou edema, não fixam contraste e não são visíveis na tomografia axial computadorizada. Especula-se que correspondam a áreas com alteração da mielinização do SNC <sup>(10)</sup>.

O pedido de RMN encefálica na NF1 é um tema controverso. No entanto, o glioma óptico surge maioritariamente na infância. Se considerarmos que nessa idade é difícil valorizar as queixas do doente, assim como os achados do exame oftalmológico, que podem não excluir com segurança a presença deste tumor, é lícito que se realize a primeira RMN encefálica sempre antes dos 6 anos de idade, mesmo que a criança esteja assintomática. Só se deve repetir este exame caso surja alguma manifestação clínica de novo <sup>(6)</sup>.

As complicações com morbilidade sequelar podem ocorrer em cerca de 20% dos casos de NF1. Na nossa série as complicações graves ocorreram em 7 crianças (25%): glioma das vias ópticas (2); linfoma (1); pseudoartrose da tibia, com amputação da perna (1); tumor do SNC (1); epilepsia refractária (1) e neurofibroma retroperitoneal (1).

A mortalidade na NF1 prende-se sobretudo com o risco (significativamente mais elevado do que na população em geral) de aparecimento de neoplasias malignas e de vasculopatia por displasia arterial (artérias renais, cerebrais, cardíacas e pulmonares); esta vasculopatia é responsável pelo risco acrescido, na idade adulta, de enfarte agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral<sup>(6-8)</sup>.

Quanto às crianças sem critérios de diagnóstico, a maioria têm idade igual ou inferior a 4 anos; de acordo com a história natural da doença, será licito aguardar (e vigiá-las) até à adolescência, dada a elevada probabilidade de entretanto se estabelecer o diagnóstico.

### Conclusão

O principal motivo de referência destas crianças à consulta de Neurologia Pediátrica foi justificado pela detecção das manchas café com leite (por vezes sem outras manifestações) e nesse sentido um pedido de orientação.

É claro que as manchas café com leite são o paradigma da doença de Von Recklinghausen, mas é importante não esquecer que 10 a 25% da população geral tem 2 a 3 manchas semelhantes, sem que isso corresponda ao diagnóstico de NF1<sup>(6)</sup>. Perante a suspeita da doença é essencial observar a pele dos progenitores, sendo que muitas vezes o diagnóstico é feito num único tempo, aos pais e aos filhos.

Uma vez colocado o diagnóstico, frequentemente em idade pediátrica, o pediatra adquire papel de destaque, através do seguimento destas crianças em consultas regulares, permanecendo atento às potenciais complicações, de modo a efectuar uma referência atempada.

Torna-se assim essencial a existência de um protocolo de seguimento pediátrico das crianças com NF1, que permita uniformizar a vigilância desta população.

Os critérios para referência ao Neuropediatra são a ocorrência de epilepsia ou de outra complicação neurológica.

Sendo a NF1 uma doença com um curso globalmente benigno e sem terapêutica específica, a sua morbilidade e mortalidade estão directamente relacionadas com o conhecimento e detecção precoce das complicações multisistémicas passíveis de tratamento e orientação<sup>(11)</sup>. O Pediatra, pelo seu contacto estreito e frequente com a criança, será a pessoa indicada para coordenar a vigilância das crianças afectadas.

Sugerimos o seguinte protocolo:

#### 1. Avaliação inicial pelo pediatra:

- Antecedentes Familiares (atenção aos familiares em 1º grau, observar a pele destes)
- Exame Objectivo:
  - Peso; altura; perímetro cefálico; TA – percentis
  - Exame geral (cardíaco/ pulmonar/ abdominal)
  - Exame neurológico
  - Pele: manchas café com leite; neurofibromas; efélides (tamanho – evolução)
  - Exame ortopédico: cifoescoliose/ membros inferiores
  - Exame endócrino: alterações pubertárias (a puberdade precoce pode ser o primeiro sinal de um glioma óptico); baixa estatura.
  - Desenvolvimento psico-motor (dificuldades de aprendizagem e QI - atenção à detecção precoce desta complicação: estas crianças devem ser referenciadas a um grupo de profissionais do apoio escolar, de acordo com os recursos locais, afim de colmatar este défice.)
- Pedido de observação por Oftalmologia
- RMN encefálica (se < 6 anos; despiste de glioma óptico)
- Outros exames, se achados relevantes na observação.
- Informação à família:
  - história natural da doença
  - prognóstico
  - aconselhamento genético
  - complicações da doença e necessidade de vigilância

#### 2. Consultas anuais se não existirem complicações

- Sempre:
  - Exame objectivo completo (vide anterior)
  - Pesquisa de complicações de acordo com a idade
  - Avaliação das dificuldades de aprendizagem e eventual orientação para os apoios educativos
  - Observação por Oftalmologia
  - Exame de imagem se doente sintomático.
  - Se necessário recorrer: Neuropediatra; Cirurgia plástica; Pedopsiquiatria<sup>(6)</sup>.

#### Agradecimento

Agradecimento à Dr<sup>a</sup> Isabel Cordeiro do Serviço de Genética do Hospital de Santa Maria, pelo seu contributo formativo na área da Genética Médica da NF1, enriquecedor para a realização deste trabalho.

**Bibliografia**

1. Friedman JM. Neurofibromatosis 1: Clinical manifestations and diagnostic criteria. *J Child Neurol* 2002; 17: 548-54.
2. Young H, Hyman S, North K. Neurofibromatosis 1: Clinical review and exceptions to the rules. *J Child Neurol* 2002; 17: 613-21.
3. Viskochil D. Genetics of Neurofibromatosis 1 and the NF1 gene. *J Child Neurol* 2002; 17: 562-70.
4. Thomson S A M, Fishbein L, Wallace MR. NF1 Mutations and Molecular testing. *J Child Neurol* 2002; 17: 555-61.
5. Gutmann DH. Neurofibromin in Brain. *J Child Neurol* 2002; 17: 592-601.
6. Pinson S, Créange A, Barbarot S, Stalder J, Chaix Y, Rodriguez D, et al. Neurofibromatose 1: recommandations de prise en charge. *Arch Pédiatr* 2002; 9 : 49-60.
7. Rosser T, Packer RJ. Neurofibromas in Children with Neurofibromatosis 1. *J Child Neurol* 2002; 17: 585-91.
8. Korf BR. Clinical features and pathobiology of Neurofibromatosis 1. *J Child Neurol* 2002; 17: 573-7.
9. Vivarelli R, Grosso S, Calabrese F, Farnetani MA., Bartolo R D, Morgese G, et al. Epilepsy in Neurofibromatosis 1. *J Child Neurol* 2002; 18: 338-42.
10. North K, Hyman S, Barton B. Cognitive Deficits in Neurofibromatosis 1. *J Child Neurol* 2002; 17: 605-12.
11. Haslam RHA. Neurofibromatosis. In: Berrman RE; Kliegman RM; Jenson HB, eds. Nelson TextBook of Pediatrics. Philadelphia: *WB Saunders*, 2000: 1835-6.
12. Czyzyk E, Józwiak S, Roszkowski M, Schwartz RA. Optic Pathways Gliomas in Children with and without Neurofibromatosis 1. *J Child Neurol* 2003; 18: 471-8.