

NEUROFIBROMATOSE TIPO 1 EM IDADE PEDIÁTRICA

O que vigiar?

CRISTINA L. MARTINS, J. PAULO MONTEIRO, ANABELA FARIAS, RITA FERNANDES,
M^a JOSÉ FONSECA

Unidade de Neuropediatria e Desenvolvimento. Centro de Desenvolvimento da Criança Torrado da Silva.
Serviço de Pediatria. Hospital Garcia de Orta. Almada

RESUMO

Introdução: A Neurofibromatose tipo 1 (NF1) é uma das doenças neurocutâneas mais frequentes. Tem uma transmissão autossómica dominante, porém 50% dos casos devem-se a mutações de novo. Resulta da perda de expressão do gene NF1 (c17q11.2) responsável pela síntese de neurofibromina, uma proteína que intervém nos mecanismos reguladores da proliferação celular.

As manifestações clínicas da NF-1 são extremamente variáveis entre indivíduos e ao longo da vida e determinadas complicações surgem em idades específicas, aspecto capital no seguimento de doentes pediátricos.

Material e métodos: Estudo descritivo, retrospectivo, através da consulta dos processos clínicos de doentes seguidos na Unidade de Neuropediatria e Desenvolvimento do Hospital Garcia de Orta, entre 1992 e Junho de 2005. O diagnóstico foi estabelecido pelos critérios estipulados pelo *National Institute of Health Consensus Development Conference*.

Resultados: Foram revistos os processos clínicos de 35 crianças (20 do sexo masculino, 15 do feminino), distribuídas pelos seguintes grupos etários: <3 anos – 4; 3 a 6 anos – 3; > 6 anos – 28.

A idade média de diagnóstico foi de 4,7 anos. O motivo de referência mais frequente foi a presença de manchas cutâneas (35/35). Outros motivos: antecedentes familiares, neurofibroma cutâneo, pseudoartrose da tibia, cefaleias, convulsões, má progressão estaturo-ponderal e dificuldades escolares.

Os critérios de diagnóstico clínico apresentavam as seguintes frequências: manchas *café-au-lait* (35/35), antecedentes familiares (22/35), efélides axilares ou inguinais (9/35), neurofibromas (5/35), nódulos de Lisch (4/35), glioma óptico (3/35), displasia do esfenóide ou de ossos longos (3/35), neurofibroma plexiforme (2/35).

Três casos (3/35) apresentavam baixa estatura e 11/35 macrocânea. No estudo imagiológico por RMN-CE, foram identificadas áreas de hiperintensidade em T2 (UBO's) em 12 casos.

A avaliação cognitiva e psicológica foi efectuada em 12 casos. O QI médio foi de 87. O diagnóstico de défice de atenção e/ou hiperactividade foi estabelecido em 40% (14/35) das crianças.

Em 48% (17/35) dos casos foram identificadas dificuldades escolares, mas apenas nove beneficiavam de apoios educativos. Foram encontrados dificuldades nas áreas visuoespacial (5/12), grafoperceptiva (5/12), leitura (4/35), linguagem (3/35), grafomotora (3/12) e aritmética (3/12).

Três crianças apresentavam perturbações emocionais e, em outras três, foi descrita dificuldade na relação interpares.

Conclusões:

O seguimento de crianças e adolescentes com NF 1 deverá contemplar a vigilância das múltiplas manifestações clínicas da doença. Será também importante considerar o desenvolvimento neuropsicológico e cognitivo e a integração da criança na sociedade. A alta suspeição e os cuidados antecipatórios adequados e individualizados são fundamentais para um melhor desempenho social e escolar.

SUMMARY

MANAGING CHILDREN WITH NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1 What Should We Look For?

Introduction: Neurofibromatosis type 1 (NF1) is one of the most common neurocutaneous disorders. It is an autosomal dominant hereditary condition, although an half of all cases are related with spontaneous mutations. Mutations within NF1 gene (c17q11.2) result in loss of function of the protein neurofibromin leading to increase cell proliferation and tumorigenesis.

NF1 is a variable condition concerning its clinical manifestations. It may also present different complications through life – a capital issue to pediatric management.

Methods: Descriptive, retrospective, study based on clinical notes of patients with NF1 referred to Unidade de Neuropediatria e Desenvolvimento - Hospital Garcia de Orta, between 1992 and June of 2005. Diagnostic criteria were those of *National Institute of Health Consensus Development Conference*.

Results: Thirty-five patients were included (20 male, 15 female). Age distribution: <3-year-old – 4; 3-6 year-old – 3; >6-year-old – 28. NF1 diagnosis was proposed at the mean age of 4,7 year-old. Patients were referred for assessment mainly for «café-au-lait» spots. Other motives included: first-degree relative with NF1, cutaneous neurofibroma, plexiform neurofibroma, tibia's pseudarthrosis, headaches, seizures, failure to thrive and learning disabilities.

Diagnostic criteria included: *café-au-lait* spots (35/35), first degree relative with NF1 (22/35), axillary or inguinal freckling (9/35), neurofibromas (5/35), iris Lisch nodules (4/35), optic glioma (3/35), dysplastic bony lesions (3/35), plexiform neurofibroma (2/35). Three patients presented short stature and 11/35 macrocephaly. MR imaging revealed unidentified bright signals (UBO's) in 12 cases.

Cognitive and psychological evaluation was performed in 12 cases. Mean IQ was 87. Attention-deficit-hyperactivity disorder was present in 40% (14/35) of all cases.

Learning disabilities were identified in 48% of cases however only nine children had specifically educational programming. Visuospatial deficits were present in 5/35 children, reading deficits in 4/35, graphomotor deficits in 4/35, language deficits in 3/12 and dyscalculia in 3/12 cases.

Three children presented emotional disturbance and other three children social skills deficits.

Conclusions:

Management of children with NF1 should focus on complications related with its multiple clinical manifestations, some of them age-dependent. It should also involve careful neuropsychological evaluation and observe the development of social skills. A high suspicion and an early intervention are essential to prevent a poor social functioning and outcome.

INTRODUÇÃO

A neurofibromatose de tipo 1 (NF1) é uma das doenças neurocutâneas mais frequentes, com uma incidência aproximada de 1:3500. O risco de sofrer de NF1 é determinado pelo seu carácter hereditário pois tem uma transmissão autossómica dominante, mas também, pela alta percentagem de casos devido a mutações de novo (50%)^{1,2}.

Foi descrita em 1882 por Frederich von Recklinhausen³ e, volvidos cem anos sobre a primeira descrição, em 1990, foi identificado o gene *NF1* (cromossoma 17q11.2), um novo passo para o melhor conhecimento da patogénese molecular da doença. O gene *NF1* determina a síntese da proteína neurofibromina, composta por 2818 aminoácidos, que intervém nos mecanismos reguladores da proliferação celular. A perda da expressão do gene resulta no aumento da proliferação celular e favorece o desenvolvimento de neoplasias. Estudos recentes apontam, contudo, que a acção da neurofibromina é mais abrangente, interferindo em várias vias de mediadores intracelulares⁴.

O diagnóstico de neurofibromatose de tipo 1 exige a presença de, pelo menos, dois critérios *major*⁵:

- Seis ou mais manchas *café-au-lait* com dimensões superiores a 0,5 cm em crianças pré-púberes ou superiores a 1,5 cm após o período da puberdade
- Efélides axilares ou inguinais
- Dois ou mais neurofibromas cutâneos
- Um neurofibroma plexiforme
- Dois ou mais nódulos de Lisch
- Glioma óptico
- Lesão óssea: displasia do esfenóide, lesão da cortical de ossos longos
- Antecedentes familiares de NF1 (primeiro grau)

As manifestações clínicas da NF1 são extremamente variáveis entre indivíduos, mesmo entre familiares e ainda variáveis ao longo da vida do próprio indivíduo. Determinadas complicações surgem mais frequentemente em idades específicas, podendo haver um agravamento progressivo. Este aspecto é muito relevante no seguimento destes doentes na idade pediátrica. A título exemplificativo: as manchas *café-au-lait*, a pseudoartrose e os neurofibromas plexiformes externamente visíveis surgem frequentemente no primeiro ano de vida; efélides, glioma óptico e escoliose grave aparecem mais frequentemente até ao oitavo ano de vida; neurofibromas cutâneos e nódulos de Lisch na adolescência; outras neoplasias e neurofibromas plexiformes paraespinhais são patologia frequente da idade adulta⁶.



Fig. 1 – manchas *café-au-lait*



Fig. 2 – efélides axilares, manchas *café-au-lait*

As manchas *café-au-lait*, presentes em 95% dos indivíduos, são o sinal mais frequente da doença (figuras 1 e 2). Nalguns casos identificáveis à nascença, vão aumentando em tamanho e número nos primeiros 5/7 anos de vida, envolvendo qualquer parte do corpo, exceptuando a palma das mãos e planta dos pés. Outras manifestações cutâneas são as efélides difusas, axilares (figura 2) e inguinais e os neurofibromas cutâneos (figura 3 e 4). Infrequentemente coexistem também hemangiomas, manchas acrómicas e o xantogranuloma cutâneo, localizado no crânio, com um crescimento nos primeiros meses ou anos de vida e involução posterior⁶⁻⁸.



Fig. 3 – neurofibroma cutâneo



Fig. 4 – RMN do pescoço. Plano coronal T2 FSE evidenciando extenso neurofibroma

A NF1 tem também expressão clínica no olho e na órbita: envolve a íris (nódulos de Lisch), a retina (hamartomas da retina), a coroideia, as vias ópticas (glioma do óptico, o tumor mais frequente na infância) [figura 5] e a estrutura óssea e de tecidos moles da órbita (displasia crânio facial envolvendo o osso esfenóide, a pálpebra...)^{6,9,10}.

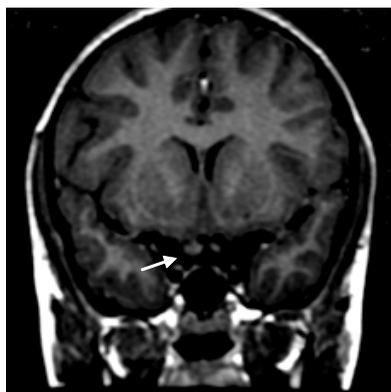


Fig. 5 – RMN – CE. Plano coronal T1 revelando assimetria de calibre dos nervos ópticos, como evidência de glioma

O envolvimento ósseo engloba um conjunto de patologias que podem ter grande expressão e ser causa de morbidade importante. As lesões displásicas do osso incluem anomalias vertebrais, displasia da mandíbula e do esfenóide e pseudoartrose ou displasia congênita do osso, mais frequentemente da tibia. Esta última – pseudoartrose ou displasia congênita da tibia ocorre em cerca de 1-3% dos casos, habitualmente na primeira década de vida. Como primeiro sinal, muitas vezes no período neonatal, poderá apresentar apenas um encurvamento dos membros, surgindo a pseudoartrose mais tarde, na sequência de fracturas patológicas ou traumáticas^{11,12}.

A cifoescoliose ocorre em cerca de 7% das crianças e por vezes apresenta carácter familiar^{13,14}.

A macrocefalia e a baixa estatura são mais comuns em indivíduos com NF1 que na população em geral^{15,16}. A macrocefalia na maioria dos casos não tem causa

identificável embora nalguns casos surja como consequência de hidrocefalia e/ou tumores. Estudos apontam para um papel do gene *NF1* na regulação do crescimento celular do cérebro em desenvolvimento, na sinaptogénese e na diferenciação neuronal¹⁷.

A baixa estatura afecta todo o esqueleto e não é clara a sua etiologia. Parece mais pronunciada nos casos hereditários e, dentro destes, nos de herança paterna. Tem por vezes associada má progressão ponderal¹⁸.

A puberdade precoce é também descrita como complicação da doença, de forma isolada ou em associação a outra patologia como são os tumores das vias ópticas e hipotalâmicos. A sua prevalência nos dois sexos varia entre autores, constatando alguns, um predomínio do sexo feminino¹⁹.

A doença vascular, uma vasculopatia sistémica de grandes e pequenos vasos, muitas vezes subestimada, manifesta-se por hipertensão associada a doença renovascular, com início na idade pediátrica, por doença cerebrovascular e também por isquémia visceral²⁰.

O envolvimento neurológico da NF1 abrange o sistema nervoso central e periférico.

Os neurofibromas cutâneos (figuras 3 e 4) são tumores do nervo periférico, envolvendo sobretudo a bainha do nervo, que surgem em qualquer parte do corpo, mais frequentemente a face, pescoço, tórax, ombros e região dorso-lombar, pélvis e retroperitонеu. Podem ser isolados ou múltiplos, causando deformidade, dor e alteração da função sensitiva e motora.

Os neurofibromas plexiformes podem atingir os nervos periféricos, os plexos nervosos, as raízes espinhais, o sistema simpático. Embora possam surgir em qualquer altura da vida, existem dois períodos preferenciais – os primeiros anos e mais tarde, a puberdade; nas mulheres acresce ainda os períodos de gravidez²¹. Em 3-5% dos indivíduos adolescentes/adultos a evolução dos neurofibromas plexiformes é para o tumor maligno da bainha do nervo periférico (*MPNST – malignant peripheral nerve sheath tumor*), muitas vezes multicêntricos e com metastização rápida por via hematogénea⁶.

Os tumores cerebrais são também mais frequentes em indivíduos com NF1, que na população em geral. Em 5-15% dos casos trata-se de glioma do nervo óptico (figura 5). Cerca de 3-5% dos indivíduos apresentam outro tipo de tumores de localização infratentorial, e menos frequentemente, supratentorial⁶.

Na idade pediátrica o tumor cerebral mais frequente é o glioma do nervo óptico (figura 5), ocorrendo em cerca de 15% dos casos, sendo também das complicações mais temidas e cuja abordagem diagnóstica, terapêutica e de se-

guimento mais questões levanta. Em geral, surge até ao oitavo ano de vida e apresenta-se clinicamente por diminuição da acuidade visual, assimetria da face com proptose e estrabismo. Histologicamente são maioritariamente astrocitomas pilocíticos benignos, envolvendo a via óptica numa extensão muito variável. Por vezes podem associar-se a gliomas do tronco cerebral^{13, 21, 22}.

No estudo do encéfalo por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) as alterações mais frequentemente encontradas são áreas de hiperintensidade na ponderação T2, denominadas *unidentified bright objects* (UBO's) numa frequência que varia entre 43-93% (figura 6). A sua natureza e benignidade são motivo de discussão e parecem apresentar uma evolução temporal na idade pediátrica, com um desenvolvimento rápido em número e volume entre os quatro e os 10 anos de idade e regressão ulterior, sendo raros após os 20 anos²³.

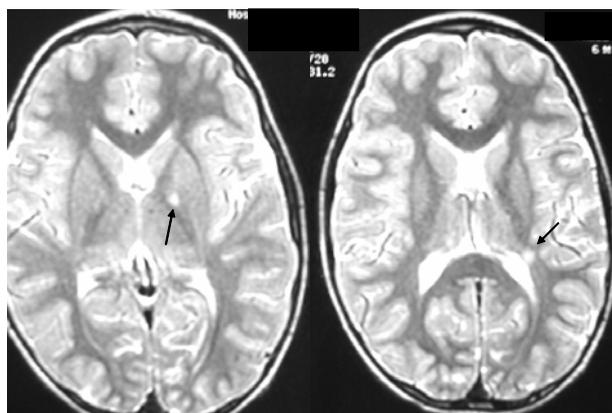


Fig. 6 – RMN-CE. Planos coronais T2 FSE evidenciando hipersinais (UBO's) no globus pallidus esquerdo e periventricular esquerdo

A epilepsia surge associada à NF1 em percentagens muito inferiores às citadas para outras síndromes neurocutâneas, como a Esclerose Tuberosa ou a Hipomelanose de Ito. Nas séries pediátricas, cerca de 5% das crianças apresenta epilepsia, com crises com características variadas e inespecíficas^{24, 25}.

O envolvimento do sistema nervoso central é um paradigma do fenótipo heterogéneo da doença, das suas manifestações clínicas e da forma global como afecta o indivíduo. Estudos recentes têm sublinhado a relevância do envolvimento das funções corticais e da própria organização destas funções, procurando respostas na genética molecular⁴. Nestas crianças constatam-se, com maior frequência, a existência de atraso de desenvolvimento, dificuldades de linguagem, dificuldades de aprendizagem, dificuldades escolares, défice de atenção e hiperactividade, alterações na percepção visuoespacial, dificuldades na

motricidade fina (*clumsiness*) e dificuldade na planificação e execução de tarefas. Não está contudo ainda estabelecido um perfil neurocognitivo específico^{1, 26, 27}.

As alterações de comportamento têm maior expressão que na população em geral, com repercussão no desempenho e no sucesso social. Estudos identificam uma maior dificuldade no relacionamento interpares e alterações do sono, a que acrescem as complicações das comorbilidades como são o défice de atenção e hiperactividade^{28, 29}.

Tendo em conta a heterogeneidade da doença, a avaliação e o seguimento de crianças e adolescentes com NF1 são complexos, devendo ser multidisciplinares e dinâmicos.

Com o objectivo de caracterizar a população, as formas clínicas da doença e a sua evolução na idade pediátrica, procedeu-se à análise da experiência da Consulta de Neuropediatria da Unidade de Neuropediatria e Desenvolvimento – UND – do Serviço de Pediatria do Hospital Garcia de Orta (HGO).

MATERIALE MÉTODOS

Estudo descritivo, retrospectivo, longitudinal, através da consulta de processos clínicos dos doentes seguidos na Consulta de Neuropediatria (UND), cuja primeira consulta ocorreu entre 1992 e o primeiro semestre de 2005. O diagnóstico foi estabelecido segundo os critérios estipulados pelo *National Institute of Health Consensus Development Conference*⁵.

Analisaram-se os dados referentes à caracterização da população, ao motivo de referência à consulta, idades e somatometria objectivada na primeira consulta, critérios de diagnóstico, idade em que foi estabelecido o diagnóstico, evolução clínica, avaliação neuropsicológica e cognitiva efectuada e exames complementares obtidos.

RESULTADOS

Foram estudadas 35 crianças (20 do sexo masculino e 15 do sexo feminino). As idades distribuem-se pelos seguintes grupos:

0 a 3 anos – 4; 3 a 6 anos – 3; > 6 anos – 28

A idade média à data do estudo foi de 11 anos.

A idade média da primeira consulta foi de 5,7 anos. A idade média de diagnóstico foi de 4,7 anos (máximo nove anos, mínimo três meses); em quatro crianças não foi possível precisar a idade de diagnóstico.

O mais frequente motivo de referência à consulta foi a presença de manchas cutâneas (35/35). Outros motivos incluíram: antecedentes familiares relevantes (6/35), convulsões (2/35), neurofibroma cutâneo (1/35), pseudoartrose

da tibia (1/35), cefaleias (1/35), má progressão estato-ponderal (1/35) e dificuldades escolares (1/35).

Os critérios de diagnóstico clínico estavam presentes nas seguintes frequências: Manchas *café-au-lait* (35/35), antecedentes familiares (22/35), efélides axilares ou inguinais (9/35), neurofibromas cutâneos (5/35), nódulos de Lisch (4/35), glioma óptico (3/35), displasia do esfenóide ou de ossos longos (3/35), neurofibroma plexiforme (2/35).

A patologia do osso esteve presente em 9/35 casos: escoliose (6/35), pseudoartrose da tibia e ossos do antebraço (2/35), displasia da grande asa do esfenóide (2/35).

Três dos 35 casos apresentavam baixa estatura; 6/35 macrocânea absoluta e 5/35 macrocânea relativa.

Um dos 35 casos apresentou hipertensão arterial.

Não foram identificados casos de puberdade precoce ou de tumor maligno da bainha do nervo periférico.

A avaliação cognitiva e psicológica foi efectuada em 12 casos. O QI médio foi de 87 (máximo 101, mínimo 60).

Vinte e oito por cento (10/35) das crianças cumpriam critérios de défice de atenção, 8% (3/35) défice de atenção e hiperactividade e 3% (1/35) de hiperactividade. Quatro iniciaram terapêutica farmacológica. Em 7/35 crianças havia a menção subjectiva a *dificuldade em concentrar-se, em estar atento...*

Em 48% (17/35) das crianças foram referidas dificuldades escolares, sendo que nove beneficiavam de apoios educativos. Foram encontrados dificuldades na área visuoespacial (5/12) e grafoperceptiva (5/12), na leitura (4/35), na linguagem (3/35), na área grafomotora (3/12) e na aritmética (3/12).

Em três destas crianças foi feita referência a perturbações emocionais como depressão (2/35) e ansiedade (1/35). Em outras três foi identificada dificuldade na relação interpares.

O estudo imagiológico por RMN-CE foi realizado em 30 destas 35 crianças. Foi descrita a presença de UBO's em 12 casos, três imagens sugestivas de glioma óptico e uma imagem sugestiva de hamartoma.

DISCUSSÃO

Nesta série a idade média de diagnóstico é de 4,7 anos, inferior em 12 meses à idade média da primeira consulta. Esta discrepância deve-se ao facto de que a consulta de Neuropediatria (UND-HGO) é uma consulta de referência a partir dos médicos assistentes, que nalguns casos já propuseram o diagnóstico. Relevante parece-nos o facto de que a idade média de diagnóstico/primeira consulta é inferior à idade escolar, o que permite a avaliação precoce destas crianças e a preparação da criança e da família para

o carácter dinâmico e evolutivo desta doença, das suas diversas formas clínicas e áreas de desenvolvimento abrangidas.

No que respeita às manifestações clínicas, a totalidade dos doentes apresenta manchas cutâneas, sendo que é também o principal motivo de referência à consulta, dado recorrente na bibliografia^{30,31}.

A identificação de glioma do nervo óptico em 8% dos casos está dentro do habitual nas séries pediátricas^{22,23}.

A frequência de efélides, neurofibromas cutâneos e nódulos de Lisch está de acordo com o esperado para uma população cuja idade média, à data do estudo, é de 11 anos⁶.

Cerca de 25% das crianças apresentam envolvimento ósseo, percentagem ligeiramente mais elevada que a encontrada em outras séries pediátricas (13,5%)¹³. Como muitas vezes é descrito, também aqui a morbilidade causada pela doença óssea varia de ligeira a muito grave. Reportamo-nos a um caso de pseudoartrose da tibia e dos ossos do antebraço que, pela gravidade da deformidade e impotência funcional que se tem vindo a acentuar ao longo dos anos, culminou actualmente na adolescência do doente, num grau de incapacidade impeditivo da frequência escolar assídua.

Apenas em 8% (3/35) das crianças foi identificada baixa estatura (comprimento/altura < 2 desvios padrão), valor inferior ao anteriormente publicado (nalgumas séries atinge os 30%)^{30,32}. Este dado é difícil de valorizar, contudo há a salientar que estas três crianças tinham todas antecedentes familiares de NF1.

Não foram diagnosticados casos de puberdade precoce, o que está provavelmente em relação com o número total de casos.

Cerca de 48% destas crianças (17/35) apresentava dificuldades de aprendizagem, valor concordante com a bibliografia, variável entre 30-60%^{1,26,27}. O QI médio encontrado de 87 está no intervalo citado por vários outros estudos (entre 68-100)²⁷. Embora não esteja delineado um perfil neuropsicológico específico também constatámos défices na capacidade de orientação visuoespacial, nas áreas grafomotora e grafoperceptiva.

Salientamos ainda que 40% (14/35) das crianças têm o diagnóstico de défice de atenção e/ou hiperactividade, valor dentro do habitualmente descrito para a população com NF1 (que ronda os 50%)²⁷. A presença de alterações do comportamento tem sido constatada por diferentes autores²⁷⁻²⁹ e a nossa experiência também o corrobora. As alterações de comportamento e dificuldades na relação com o outro são globalmente interpretadas como fruto das diferentes comorbilidades da doença: a dificuldade

em se ser aceite na escola como diferente quando há deformidade visível, a que acrescem as dificuldades escolares, a hiperactividade e impulsividade bem como as dificuldades na motricidade fina.

Embora não existam estudos de grandes séries referentes a patologia psiquiátrica em crianças com NF1, autores apontam para a necessidade de vigilância e identificação precoce de sinais de sofrimento psíquico²⁷ – na nossa revisão identificámos três crianças com estados depressivos ou de ansiedade.

A avaliação completa destas crianças e a idade relativamente precoce (idade pré-escolar) com que são na sua maioria referenciadas à consulta permitem preparar a criança, a família e os técnicos de educação. Contribuem assim para a prevenção das dificuldades escolares e para a criação de uma rede que facilita a promoção da auto-estima, a fácil relação interpares e a integração social.

CONCLUSÃO

Apesar de pequena em número, esta série permite documentar os diferentes aspectos a considerar no acompanhamento de crianças com NF1, nomeadamente na vigilância das múltiplas manifestações clínicas da doença ao longo da idade pediátrica, bem como do desenvolvimento neuropsicológico, cognitivo e da sua integração na sociedade. A alta suspeição e os cuidados antecipatórios adequados e individualizados são fundamentais para a boa integração e desempenho social e escolar destas crianças.

BIBLIOGRAFIA

1. LEVINE TM, MATEREK A, ABEL J, O'DONELL M, CUTTING L: Cognitive Profile of Neurofibromatosis type 1. *Semin Pediatr Neurol* 2006;13:8-20
2. PASCUAL-CASTROVIEJO I: Introducción e historia. Epidemiologia: prevalência. In: Pascual-Castroviejo I, ed. *Neurofibromatosis*. Madrid. Escuela Libre Editorial – Fundación ONCE 2001:13-17
3. VON RECKLINHAUSEN FD: Über die multiplen fibrome der hauf und ihre beziehung zu multiplen neuromen. *Festschrift für Rudolf Virchow*. Berlin, August. Hirschwald 1882:1-138
4. ARUN D, GUTMANN DH: Recent advances in neurofibromatosis type 1. *Current Opinion in Neurol* 2004;17:101-105
5. National Institute of Health Consensus Development Conference: Neurofibromatosis: Conference Statement. *Arch Neurol* 1988;45:575-8
6. TONSGARD JH: Clinical manifestations and management of neurofibromatosis type 1. *Semin Pediatr Neurol* 2006;13:2-7
7. PASCUAL-CASTROVIEJO I: Critérios Diagnosticos. In: Pascual-Castroviejo I, ed. *Neurofibromatosis*. Madrid. Escuela Libre Editorial – Fundación ONCE 2001:28-32
8. PASCUAL-CASTROVIEJO I: Estudio de patologia asociada. In: Pascual-Castroviejo I, ed. *Neurofibromatosis*. Madrid. Escuela Libre Editorial – Fundación ONCE 2001:46-48
9. PASCUAL-CASTROVIEJO I: Critérios Diagnosticos. In: Pascual-Castroviejo I, ed. *Neurofibromatosis*. Madrid. Escuela Libre Editorial – Fundación ONCE 2001:32-34
10. PASCUAL-CASTROVIEJO I: Estudio de patologia asociada. In: Pascual-Castroviejo I, ed. *Neurofibromatosis*. Madrid. Escuela Libre Editorial – Fundación ONCE 2001:48-49
11. PASCUAL-CASTROVIEJO I: Estudio de patologia asociada. In: Pascual-Castroviejo I, ed. *Neurofibromatosis*. Madrid. Escuela Libre Editorial – Fundación ONCE 2001:53-55
12. AMAYA S: Displasia congénita de la tibia y otras alteraciones óseas en la Neurofibromatosis tipo 1. In: Pascual-Castroviejo I, ed. *Neurofibromatosis*. Madrid. Escuela Libre Editorial – Fundación ONCE 2001:89-105
13. PASCUAL-CASTROVIEJO I: Complications of neurofibromatosis type 1 in a series of 197 children. In: Fukuyama Y, Suzuki Y, Kamoshita S, Casaer P (eds). *Fetal and Perinatal Neurology*. Basel. Karger 1992:162-73
14. PÉREZ-GRUESO F: La columna vertebral en la Neurofibromatosis. In: Pascual-Castroviejo I, ed. *Neurofibromatosis*. Madrid. Escuela Libre Editorial – Fundación ONCE 2001:113-120
15. RAFIA S, GARCÍA-PEÑA JJ, LÓPEZ-PISÓN et al: Gráficos de crecimiento de la población española com neurofibromatosis tipo 1. *Rev Neurol* 2004;38(11):1009-12
16. SZUDEK J, BIRCH P, FRIEDMAN JM, The National Neurofibromatosis Foundation International Database Participants: Growth in North American white children with neurofibromatosis 1 (NF1). *J Med Genet* 2000;37:933-938
17. STEEN RG, TAYLOR J, LANGSTON JW et al: Prospective evaluation of the brain in asymptomatic children with neurofibromatosis type 1: relationship of macrocephaly to T1 relaxation changes and structural brain abnormalities. *Am J Neuroradiol* 2001;22:810-817
18. CARMÍ D, SHOHAT M, MEZTKER A, DICKERMAN Z: Growth, puberty and endocrine functions in patients with sporadic or familial neurofibromatosis type 1: a longitudinal study. *Pediatrics* 1999;103:1257-62
19. PASCUAL-CASTROVIEJO I, RAFIA S, PACUAL S: Otras alteraciones. In: Pascual-Castroviejo I, ed. *Neurofibromatosis*. Madrid. Escuela Libre Editorial – Fundación ONCE 2001:71-75
20. LAMA G, GRAZIANO L, CALABRESE E et al: Blood pressure and cardiovascular involvement in children with neurofibromatosis type 1. *Pediatr Nephrol* 2004;19:413-418
21. PASCUAL-CASTROVIEJO I, PACUAL S, RAFIA S: Tumores. In: Pascual-Castroviejo I, ed. *Neurofibromatosis*. Madrid. Escuela Libre Editorial – Fundación ONCE 2001: 133-182
22. PASCUAL-CASTROVIEJO I, MARTINEZ BERMEJO A, LÓPEZ MARTIN V, ROCHE C, PASCUAL-PASCUAL SI: Optic gliomas in Neurofibromatosis type 1. Presentation of 31 cases. *Neurol* 1994;9:173-7
23. MENTZEL HJ, SEIDEL J, FITZEK C et al: Pediatric brain MRI in neurofibromatosis type 1. *Eur Radiol* 2005;15:814-822
24. PASCUAL-CASTROVIEJO I, LOPEZ-MARTIN V, MARTINEZ-BERMUJO A, PASCUAL-PASCUAL SI: Prevalencia de la epilepsia en las neurofibromatosis tipo 1. *Rev Neurol* 2000;30:392-3
25. PASCUAL-CASTROVIEJO I, RAFIA S, PACUAL S: Otras alteraciones. In: Pascual-Castroviejo I, ed. *Neurofibromatosis*.

Madrid. Escuela Libre Editorial – Fundación ONCE 2001:70-71

26. DESCHEEMAEKER MJ, GHESQUIÈRE P, SYMONS H, FRYNS JP, LEGIUS E: Behavioural, academic and neuropsychological profile of normally gifted neurofibromatosis type 1 children. *Intellectual Disability Research* 2005;49(1):33-46

27. PASCUAL-CASTROVIEJO I: Nivel intelectual y comportamiento. In: Pascual-Castroviejo I, ed. *Neurofibromatosis*. Madrid. Escuela Libre Editorial – Fundación ONCE 2001:195-202

28. JOHNSON H, WIGGS L, STRES G, HUSON SM: Psychological disturbance and sleep disorders in children with neurofibromatosis type 1. *Development Medicine and Child Neurol* 2005;47:237-242

29. BARTON B, NORTH K: Social skills of children with neurofibromatosis type 1. *Devel Med Child Neurol* 2004;46:553-563

30. LÓPEZ-PISON J, CUADRADO-MARTÍN M, BOLDOVA-AGUAR MC et al: Neurofibromatosis en niños. Nuestra experiencia. *Rev Neurol* 2003;37(9):820-825

31. ANSELMO M, CALADO E, VIEIRA JP et al: Neurofibromatose do tipo 1-proposta de protocolo de seguimento. *Acta Pediátr. Port*: 2005;2/3 (36):115-120.

32. NORTH K. Neurofibromatosis type 1. *Am J. Med Genet* 2000;97:119-27

