



Neurofibromatoza i kada to nije slučaj

Neurofibromatosis and when it is not the case

Ivana Martinac Ciglar¹ , Mihael Skerlev¹, Karmela Husar¹, Anamaria Balić¹, Slobodna Murat-Sušić¹

¹ Klinika za dermatovenerologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb

Ključne riječi

NEUROFIBROMATOZA TIPA I;
CAFÉ-AU-LAIT MAKULE;
HIPERPIGMENTACIJE

Key words

NEUROFIBROMATOSIS TYPE I;
CAFÉ-AU-LAIT MACULES;
HYPERPIGMENTATION

SAŽETAK. Neurokutane bolesti su nasljedni poremećaji razvoja ektoderma. Prema kliničkoj slici i nasljeđivanju dijelimo ih na tri tipa bolesti: neurofibromatoza tipa I, neurofibromatoza tipa II i švanomatoza. Izdvajamo najčešći oblik, neurofibromatozu tipa I (NF1), s posebnim osvrtom na klinička obilježja na koži. Radi se o mutaciji gena NF1 za neurofibromin, a nasljeđivanje je autosomno dominantno i sporadično (50%), uz varijabilnu ekspresivnost. U kliničkoj slici kao jedan od dijagnostičkih kriterija nalaze se *café-au-lait* makule (CALM), hiperpigmentirane promjene u razini kože, koje mogu biti prisutne po rođenju ili u prvih nekoliko mjeseci. Rastu veličinom i brojem do desete godine života. Za postavljanje dijagnoze NF1 potrebno je šest i više makula većih od 5 mm u promjeru do puberteta, te većih od 15 mm u odrasloj dobi uz ostale kriterije. Do 15% zdrave populacije ima 1–3 CALM-a. Osim CALM-a na koži je izražena i aksilarna, odnosno ingvinalna pjegavost, tzv. *Crowe sign* koja se pojavljuje do sedme godine života u 90% oboljele djece. Isto tako CALM se pojavljuju i kod drugih sindroma u dječjoj dobi kao što su McCune-Albright sindrom, Legius sindrom, Noonan sindrom, tuberozna skleroza i Fanconijeva anemija. Diferencijalno dijagnostički treba uzeti u obzir i same melanocitne lezije i melanocitne makule poput Becker nevusa, kongenitalnog nevusa te lentiga. Ostale kliničke manifestacije uključuju pojavu neurofibroma, pleksiformnog neurofibroma, okularne, koštane te neurološke promjene i povećanu učestalost malignih bolesti. Oboljeli često imaju i psihološke probleme. Do 97% bolesnika ispunjava potrebne kriterije za dijagnozu do osme godine života. Kada govorimo o NF1, govorimo o multisistemske bolesti čiji se simptomi mogu pojavljivati tijekom cijelog života, stoga je važno praćenje prilagoditi dobi bolesnika uz multidisciplinarni pristup. CALM mogu biti prisutne i kod zdrave populacije, ali i kod drugih bolesti i sindroma na koje treba pomisliti, stoga je važna suradnja pedijatra i dermatologa od rane životne dobi kod djece sa hiperpigmentacijama.

SUMMARY. Neurocutaneous diseases are hereditary disorders of ectoderm development. According to the clinical picture and inheritance, we divide them into 3 major types of disease: neurofibromatosis type I, neurofibromatosis type II and schwannomatosis. We highlight the most common form, neurofibromatosis type I (NF1), with special reference to clinical features on the skin. There is a mutation of the NF1 gene for neurofibromin, and the inheritance is autosomal dominant and sporadic (50%), with variable expressivity. In the clinical picture, as one of the diagnostic criteria, there are café-au-lait macules (CALM), hyperpigmented macules on the skin, which can be present at birth or in the first few months. They grow in size and number up to the age of 10. To establish the diagnosis of NF1, 6 or more macules larger than 5 mm in diameter are required until puberty, and larger than 15 mm in adulthood in addition to other criteria. Up to 15% of the healthy population has 1–3 CALM. In addition to CALM, freckling in the axillary or inguinal region also known as Crowe sign appears by the age of 7 in 90% of affected children. CALM also occurs in other childhood syndromes such as McCune-Albright syndrome, Legius syndrome, Noonan syndrome, tuberous sclerosis, and Fanconi anemia. In the differential diagnosis, melanocytic lesions and melanotic macules such as Becker nevus, congenital nevus, and lentigo should be taken into account. Other clinical manifestations include the appearance of neurofibroma, plexiform neurofibroma, ocular, bone, and neurological changes and an increased frequency of malignant diseases. Patients often also have psychological problems. Up to 97% of patients meet the diagnostic criteria by the age of 8. When we talk about NF1, we are talking about a multisystemic disease whose symptoms can appear throughout life, so it is important to adapt monitoring to the age of the patient with a multidisciplinary approach. CALM can be present in a healthy population, but also in other diseases and syndromes that should be considered, therefore the cooperation of pediatricians and dermatologists from an early age in children with hyperpigmentation is very important.

Neurokutane bolesti nasljedni su poremećaji razvoja ektoderma. Mogu biti uzrokovane i spontanom *de novo* mutacijama. Zahvaćaju živčani sustav i kožu, te su moguće i promjene na kostima i mekim tkivima. Često su udružene i s malignim neoplastičnim bolestima.

✉ Adresa za dopisivanje:

Ivana Martinac Ciglar, dr. med., <https://orcid.org/0009-0004-6092-7411>
Klinika za dermatovenerologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu,
Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb,
e-pošta: ivana.martinac@gmail.com



SLIKA 1. CAFÉ-AU-LAIT MAKULE
FIGURE 1. CAFÉ-AU-LAIT MACULES



SLIKA 3. NEUROFIBROMI
FIGURE 3. NEUROFIBROMAS



SLIKA 2. CAFÉ-AU-LAIT MAKULE
FIGURE 2. CAFÉ-AU-LAIT MACULES

Prema kliničkoj slici i nasljeđivanju dijelimo ih na tri tipa bolesti: neurofibromatoza tipa I, neurofibromatoza tipa II i švanomatoza.

Ovdje ćemo se osvrnuti na najčešći oblik, neurofibromatozu tipa I, s posebnim osvrtom na klinička obilježja s dermatološkog aspekta.

Neurofibromatoza tipa I (NF1) ima incidenciju od 1:2.500 – 1:3.000 u populaciji.^{1,2} Poznata je i kao Von Recklinghausenova bolest od 1882. godine. Radi se o mutaciji gena NF1 za neurofibromin koji funkcionira kao tumor-supresorski gen lociran na kromosomu 17q11.2.^{3,4} Neurofibromin je proteinski produkt kodiran genom, izražen u mnogim tkivima, uključujući mozak, bubrege, slezenu i timus.⁵ Nasljeđivanje je autosomno dominantno (AD) i sporadično (50%), te je prisutna varijabilna ekspresivnost koja dovodi od blagih do teških oblika bolesti. *De novo* mutacije pojavljuju se primarno u kromosomima podrijetlom od oca, a vjerojatnost raste sa starijom očevom dobi.⁶

Segmentalna NF1 nastaje zbog mozaicizma te zahvaća jedan dio tijela unilateralno. Učestalost segmentalne NF1 procjenjuje se na 1 u 36.000 do 40.000.⁷

Mutacije u genu NF1 dovode do gubitka proizvodnje ili smanjene funkcije proteina, uzrokujući široki spektar kliničkih nalaza, uključujući tumore povezane s NF1.⁸ Penetracija ili vjerojatnost da će osoba koja nosi mutaciju manifestirati poremećaj jest potpuna. Međutim, NF1 vrlo je varijabilna u svojoj ekspresiji, tj. Težina i specifične manifestacije poremećaja variraju među oboljelim pojedincima unutar iste obitelji i od jedne obitelji do druge.⁹

Segmentalna NF1 nastaje zbog postzigotne mutacije gena NF1¹⁰, što rezultira time da neke stanice imaju dva normalna gena NF1, a druge stanice sadrže mutaciju u jednoj kopiji gena NF1. U većini slučajeva, bolesnici sa segmentalnom NF1 nemaju oboljele rođake.

Kliničke manifestacije

Tipični redoslijed pojavljivanja kliničkih manifestacija jesu *café-au-lait* makule ili mrlje (slike 1, 2), aksilarna i/ili ingvinalna pjegavost, Lischovi noduli (hamartomi šarenice) i neurofibromi (slika 3).¹¹

Koštane displazije, ako su prisutne, obično se pojavljuju tijekom prve godine života, a simptomi optičkog glioma obično se javljaju s tri godine. Ostali tumori i neurološke komplikacije obično se počinju pojavljivati nakon prve godine života. Hipertenzija se može pojaviti u djetinjstvu, dok se maligna transformacija tumora također može dogoditi u djetinjstvu, ali se češće javlja u adolescenciji i odrasloj dobi.

Café-au-lait makule i diferencijalna dijagnoza

Jedan od dijagnostičkih kriterija u kliničkoj slici jesu *café-au-lait* makule (CALM). To su promjene u razini kože (tzv. mrlje ili pjege) svijetlosmeđe boje koje mogu



SLIKE 4, 5. PLEKSIFORMNI NEUROFIBROM
 FIGURE 4, 5. PLEXIFORM NEUROFIBROMA

biti prisutne po rođenju ili se pojave u prvih nekoliko mjeseci života (slike 1, 2). Rastu veličinom i brojem do desete godine, posebno do druge godine života. Za postavljanje dijagnoze NF1 potrebno je šest i više makula većih od 5 mm u promjeru na koži do puberteta, te većih od 15 mm u odrasloj dobi uz ostale kriterije. Važno je naglasiti da do 15% zdrave populacije ima 1 – 3 CALM-a, dok je više od šest prisutnih makula vrlo sugestivno za postavljanje dijagnoze NF1.^{12,13}

Otpriblike 95% odraslih osoba s NF1 ima CALM, ali one imaju tendenciju da izbljedu kasnije u životu i teško ih se može primjetiti kod starijih osoba. Woodova lampa često je korisna za vizualizaciju ovih mrlja kada se ne mogu lako uočiti grubim pregledom¹⁴, iako dijagnostički kriteriji određuju pregled pri običnoj sobnoj rasvjeti.

Osim CALM-a na koži je izražena i aksilarna, odnosno ingvinalna pjegavost, tzv. *Crowe sign* koja se pojavljuje do sedme godine života u 90% oboljele djece, najčešće u dobi od tri do pet godina.¹²

CALM se pojavljuju i kod drugih sindroma u dječjoj dobi kao što su McCune-Albright sindrom, neurofibromatoza tipa II, Legius sindrom, Noonan sindrom, tuberozna skleroza i Fanconijeva anemija.

Kod Legius sindroma u kliničkoj slici nalazimo multiple CALM i pjegavost u pregibima te makrocefaliju, uz nedostatak neurofibroma i drugih karakteristika NF1.^{15,16}

Legius sindrom je autosomno dominantan poremećaj sličan NF1 koji je posljedica mutacije i gubitka funkcije germinativne linije u SPRED1 (engl. *sprouty-related EVH1 [enabled/vasodilator stimulated phosphoprotein homology 1] domain-containing protein 1*).^{15,17}

Neurofibromatoza tipa 2 (NF2) i NF1 uzrokovane su mutacijama u genima na različitim kromosomima koji kodiraju proteine različite funkcije. Ipak, djelomično preklapanje u kliničkim manifestacijama ovih

nasljednih poremećaja može povremeno dovesti do zabune. Kod NF2 CALM se mogu vidjeti, ali su puno rjeđe, dok se Lischovi noduli ne vide i nije povezana s kognitivnim oštećenjem koje se često viđa kod NF1. NF2 je povezana s vrlo velikom prevalencijom bilateralnih akustičnih švanoma. Švanomi povezani s NF2 ne podliježu malignoj transformaciji.

Noonanov sindrom uglavnom je karakteriziran niskim rastom, kratkim vratom s kožnim naborima poput mreže, karakterističnim crtama lica (hipertelorizam, nagnute oči prema dolje i nisko postavljene uši) i plućnom stenozom.¹⁸ Pogođene osobe mogu imati CALM, ponekad više od šest koje su veće od 5 mm, što ispunjava dijagnostički kriterij za NF1 u djece. Osim toga, crte lica Noonanovog sindroma ponekad se vide i kod osoba s NF1. Noonanov sindrom nastaje zbog mutacije u jednom od nekoliko gena u Ras signalnom putu, posebno PTPN11 (protein-tirozin fosfataza, nerekceptorski tip, 11).

McCune-Albright sindrom javlja se uglavnom u djevojčica, karakteriziran preuranjenim pubertetom, s pojedinačnim ili nekoliko CALM-a unilaterale distribucije, te nepravilnih rubova („*coast of Maine*“), uz displaziju kostiju i patološke frakture.

Fanconijeva anemija je rijetka nasljedna bolest s brojnim abnormalnostima te kožnim manifestacijama u vidu hipopigmentacija, hiperpigmentacija, CALM-a, uz mentalnu retardaciju i aplastičnu anemiju.

Tuberozna skleroza ima karakteristične promjene na koži u vidu *Ash leaf* hipopigmentirane makule, angiofibroma na licu, subungvalnih i periungvalnih fibroma (tzv. Koenenovi tumori), „*Shagreen patches*“, ali i CALM-a uz promjene na srcu, bubrezima, očima te središnjem živčanom sustavu (epilepsija, mentalna retardacija).

Isto tako diferencijalno dijagnostički treba uzeti u obzir i same melanocitne lezije i melanotične makule poput Becker nevusa, kongenitalnog nevusa te lentiga.

Neurofibromi i pleksiformni neurofibrom

Za potvrdu same dijagnoze NF1 treba uzeti u obzir i ostale kliničke kriterije i kožne manifestacije poput neurofibroma (slika 3) koji se tek kasnije pojavljuju, u adolescenciji najčešće, te pleksiformnog neurofibroma (slike 4, 5) koji može biti prisutan kongenitalno i postupno se razvijati.

Neurofibromi su dobroćudni tumori ovojnice perifernog živca koji se sastoje većinom od Schwannovih stanica te fibroblasta, perineuralnih stanica i mastocita koji se nalaze na koži i potkožno, boje kože ili plavkasti, mekane konzistencije, promjera nekoliko milimetara do veličine nekoliko centimetara (slika 3).^{18,20–23} Rastu veličinom i brojem s dobi te u trudnoći uz izražen svrbež.²⁴

Nemaju rizik maligne alteracije te su uglavnom kozmetički problem.

Pleksiformne neurofibrome (slike 4, 5) nalazimo u otprilike 50% bolesnika s NF1.²⁵ Obično su prisutni kongenitalno i imaju tendenciju najbržeg rasta tijekom djetinjstva.²⁶

Mogu biti površinski i/ili duboki, prate duljinu živca te mogu zahvaćati podležće strukture mekog tkiva i kost uz moguće izraženu bolnost, slabost i atrofiju mišića, gubitak osjeta, pa čak i deformaciju ekstremiteta. Izrazito variraju u veličini. Na površini može biti izražena hiperpigmentacija tipa *cafe-au-lait* i hipertrichoza (ddg. Becker nevus).

Pleksiformni neurofibromi predstavljaju glavni uzrok morbiditeta i unakaženosti kod osoba s NF1, a simptomatski pleksiformni neurofibromi povezani su s povećanom smrtnošću.²⁷

Transformacija pleksiformnih neurofibroma do malignih tumora perifernih živaca može se razviti u bilo kojoj dobi.²⁸

Uz kožne promjene kod NF1 nalazimo i okularne, koštane promjene te neurološke promjene i povećanu učestalost tumora i malignih bolesti.

Okularne i koštane promjene

Lischevi noduli su asimptomatski žućkasto-smeđi hamartomi na šarenici, vidljivi kod više od 90% odraslih s NF1, te u oko 10% djece s NF1 mlađe od šest godina.²⁹

Optički gliom se pojavljuje kod 15% djece mlađe od šest godina s NF1, rijetko kod starije djece i odraslih.³⁰ Često su asimptomatski, dok progresija tumora može dovesti do preuranjenog ili zakašnjelog puberteta.

Tipične promjene na kostima uključuju koštane displazije sfenoidalne ili frontalne kosti i dugih kostiju, stanjenje korteksa dugih kostiju, pseudoartrozu, skoliozu, kifoza, deformitete prsnog koša te osteoporoza. Oboljeli od NF1 učestalo su niskoga rasta.

Neurološke promjene i učestalost tumora

Kognitivne poteškoće i poteškoće kod učenja opisane su češće kod djece s NF1.^{31–35} Svako drugo do treće djeteta ima poremećaj usmjeravanja pažnje i motoričku hiperaktivnost (ADHD).^{34–36}

Izražena je makrocefalija, glavobolje te pojava konvulzija uz povećanu učestalost tumora CNS-a (meduloblastom i pilocitni astrocitomi), bubrega i srca (Wilmsov tumor, neuroblastoma, feokromocitom, mikrosomi srčanih pretkljetki).

Češće su leukemije u bolesnika s NF1 nego u ostaloj populaciji, te je učestalost razvoja malignih tumora veća za 5% u prosjeku u četrdesetim godinama. Kod djece s NF1 javlja se i hipertenzija.

Oboljeli često imaju i psihološke probleme koje ne treba zanemariti jer uključuju psihosocijalne probleme zbog fizičkog izgleda, što dovodi do manjka samopouzdanja. Narušena je kvaliteta života oboljelih i njihovih obitelji te je kod odraslih bolesnika prisutna stalna zabrinutost i strah zbog prijenosa bolesti na potomstvo i/ili osjećaj krivnje zbog prijenosa bolesti na djeteta.

Postavljanje dijagnoze

Dijagnostičke kriterije za NF1 donio je Nacionalni institut za zdravlje Sjedinjenih Američkih Država (engl. *United States National Institutes of Health, NIH*) – *Consensus Conference* 1987., koji su revidirani 1997. godine, a temelje se na specifičnim kliničkim značajkama NF1.^{37,38}

Za postavljanje dijagnoze moraju biti prisutna dva ili više kriterija:

- šest ili više CALM > 5 mm u promjeru do puberteta i >15 mm u odrasloj dobi
- dva ili više neurofibroma ili jedan pleksiformni neurofibrom
- pjegavost aksilarne ili ingvinalne regije
- optički gliom
- Lischovi noduli
- specifične promjene na kostima – displazija krila sfenoidalne kosti, displazija tibije
- bolest u obitelji (prvi stupanj krvnog srodstva).

Iako kliničke manifestacije nastaju sa vremenom, do 97% bolesnika ispunjava potrebne kriterije za dijagnozu do osme godine života.¹¹

Prilikom postavljanja dijagnoze potrebno je uzeti detaljnu obiteljsku anamnezu i pregledati najuže članove obitelji kod djeteta sa sumnjom na NF1.³⁷

Genetsko testiranje može se provesti kako bi se potvrdila dijagnoza u upitnim slučajevima i pomoglo izravnom probiru oboljelih članova obitelji. Može se koristiti i za prenatalnu ili predimplantacijsku gensku dijagnostiku.

Molekularno testiranje je klinički dostupno i navodno otkriva uzročnu mutaciju DNK u približno 95%

pacijenata koji imaju kliničku dijagnozu NF1.³⁹ Pozitivan test mutacije NF1 ne može predvidjeti težinu ili tijek same bolesti, dok negativan test ne isključuje u potpunosti dijagnozu te može predstavljati mozaicizam za mutaciju (kod npr. segmentalne NF1 ili mogućnosti drugog poremećaja).

Pristup i liječenje

Prilikom sumnje na NF1 i kod daljnjeg praćenja bolesnika potreban je multidisciplinarni tim koji čine pedijatar, dermatolog, oftalmolog, neurolog, genetičar, uz učestalu potrebu za daljnje uključivanje stručnjaka ovisno o tegobama koje se pojavljuju, što može uključivati psihijatra, psihologa te logopeda.

Liječenje je simptomatsko, ovisno o komplikacijama. Uklanjanje neurofibroma i pleksiformnih neurofibroma potrebno je ako brzo rastu ili izazivaju deformaciju ekstremiteta, iako su mogući recidivi. Liječenje novonastalih tumora provodi se kemoterapijom i zračenjem te je prognostički povoljniji ishod u odnosu na opću populaciju.

Zaključak

Neurofibromatoza tipa I je nasljedna, multisistemska bolest čiji se simptomi mogu pojavljivati tijekom cijeloga života te je praćenje potrebno prilagoditi dobi bolesnika uz multidisciplinarni pristup. Dijagnoza se postavlja najčešće na temelju kliničke slike, gdje su kožne manifestacije uglavnom i prvi simptom već u dječjoj dobi.

Genetsko testiranje nije nužno za postavljanje dijagnoze, ali može potvrditi dijagnozu kod djece koja ne ispunjavaju sve dijagnostičke kriterije.

CALM koje su tipična kožna manifestacija kod NF1 mogu biti prisutne i kod zdrave populacije, ali i kod drugih bolesti i sindroma na koje treba pomisliti, stoga je važno naglasiti suradnju pedijatra i dermatologa od rane životne dobi kod djece s hiperpigmentacijama. U sklopu multidisciplinarnog pristupa treba pružiti i psihološku podršku oboljelima i članovima njihove obitelji.

LITERATURA

- Lammert M, Friedman JM, Kluwe L, Mautner VF. Prevalence of neurofibromatosis 1 in German children at elementary school enrollment. *Arch Dermatol.* 2005;141:71–4.
- Evans DG, Howard E, Giblin C, Clancy T, Spencer H, Huson SM i sur. Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service. *Am J Med Genet A.* 2010;152A:327–32.
- Ledbetter DH, Rich DC, O'Connell P, Leppert M, Carey JC. Precise localization of NF1 to 17q11.2 by balanced translocation. *Am J Hum Genet.* 1989;44:20–4.
- Feldkamp MM, Gutmann DH, Guha A. Neurofibromatosis type 1: piecing the puzzle together. *Can J Neurol Sci.* 1998; 25:181–91.
- Shen MH, Harper PS, Upadhyaya M. Molecular genetics of neurofibromatosis type 1 (NF1). *J Med Genet.* 1996;33:2–17.
- Stephens K, Kayes L, Riccardi VM, Rising M, Sybert VP, Pagon RA. Preferential mutation of the neurofibromatosis type 1 gene in paternally derived chromosomes. *Hum Genet.* 1992; 88:279–82.
- Ruggieri M, Huson SM. The clinical and diagnostic implications of mosaicism in the neurofibromatoses. *Neurology.* 2001;56:1433–43.
- Shen MH, Harper PS, Upadhyaya M. Molecular genetics of neurofibromatosis type 1 (NF1). *J Med Genet.* 1996;33:2–17.
- Easton DF, Ponder MA, Huson SM, Ponder BA. An analysis of variation in expression of neurofibromatosis (NF) type 1 (NF1): evidence for modifying genes. *Am J Hum Genet.* 1993;53:305–13.
- Tinschert S, Naumann I, Stegmann E, Buske A, Kaufmann D, Thiel G i sur. Segmental neurofibromatosis is caused by somatic mutation of the neurofibromatosis type 1 (NF1) gene. *Eur J Hum Genet.* 2000;8:455–9.
- DeBella K, Szudek J, Friedman JM. Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics* 2000;105:608–14.
- Korf BR. Diagnostic outcome in children with multiple café au lait spots. *Pediatrics.* 1992;90:924–7.
- Nunley KS, Gao F, Albers AC, Bayliss SJ, Gutmann DH. Predictive value of café au lait macules at initial consultation in the diagnosis of neurofibromatosis type 1. *Arch Dermatol.* 2009;145:883–7.
- Friedman JM, Birch PH. Type 1 neurofibromatosis: a descriptive analysis of the disorder in 1,728 patients. *Am J Med Genet.* 1997;70:138–43.
- Pasmant E, Sabbagh A, Hanna N, Masliah-Planchon J, Jolly E, Goussard P i sur. SPRED1 germline mutations caused a neurofibromatosis type 1 overlapping phenotype. *J Med Genet.* 2009;46:425–30.
- Messiaen L, Yao S, Brems H, Callens T, Sathienkijanchai A, Denayer E i sur. Clinical and mutational spectrum of neurofibromatosis type 1-like syndrome. *JAMA.* 2009;302:2111–8.
- Brems H, Chmara M, Sahbatou M, Denayer E, Taniguchi K, Kato R i sur. Germline loss-of-function mutations in SPRED1 cause a neurofibromatosis 1-like phenotype. *Nat Genet.* 2007; 39:1120–6.
- Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, Gelb BD. Noonan syndrome. *Lancet.* 2013;381:333–42.
- Lott IT, Richardson EP Jr. Neuropathological findings and the biology of neurofibromatosis. *Adv Neurol.* 1981;29:23–32.
- Maertens O, Brems H, Vandesompele J, De Raedt T, Heyns I, Rosenbaum T i sur. Comprehensive NF1 screening on cultured Schwann cells from neurofibromas. *Hum Mutat.* 2006; 27:1030–40.
- Jouhilahti EM, Peltonen S, Callens T, Jokinen E, Heape AM, Messiaen L i sur. The development of cutaneous neurofibromas. *Am J Pathol.* 2011;178:500–5.
- Carroll SL, Ratner N. How does the Schwann cell lineage form tumors in NF1? *Glia.* 2008; 56:1590–605.
- Tucker T, Riccardi VM, Sutcliffe M, Vielkind J, Wechsler J, Wolkenstein P i sur. Different patterns of mast cells distinguish diffuse from encapsulated neurofibromas in patients with neurofibromatosis 1. *J Histochem Cytochem.* 2011;59: 584–90.
- Dugoff L, Sujansky E. Neurofibromatosis type 1 and pregnancy. *Am J Med Genet.* 1996;66:7–10.

25. Plotkin SR, Bredella MA, Cai W, Kassarian A, Harris GJ, Esparza S i sur. Quantitative assessment of whole-body tumor burden in adult patients with neurofibromatosis. *PLoS One*. 2012;7:e35711.
26. Dombi E, Solomon J, Gillespie AJ, Fox E, Balis FM, Patronas N. NF1 plexiform neurofibroma growth rate by volumetric MRI: relationship to age and body weight. *Neurology*. 2007;68:643–7.
27. Prada CE, Rangwala FA, Martin LJ, Lovell AM, Saal HM, Schorry EK i sur. Pediatric plexiform neurofibromas: impact on morbidity and mortality in neurofibromatosis type 1. *J Pediatr*. 2012;160:461–7.
28. Ducatman BS, Scheithauer BW, Piepgras DG, Reiman HM, Ilstrup DM. Malignant peripheral nerve sheath tumors. A clinicopathologic study of 120 cases. *Cancer* 1986;57:2006–21.
29. Lewis RA, Riccardi VM. Von Recklinghausen neurofibromatosis. Incidence of iris hamartomata. *Ophthalmology*. 1981;88:348–54.
30. Lewis RA, Gerson LP, Axelson KA, Riccardi VM, Whitford RP. von Recklinghausen neurofibromatosis. II. Incidence of optic gliomata. *Ophthalmology* 1984;91:929–35.
31. North K. Neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet* 2000;97:119–27.
32. Lorenzo J, Barton B, Arnold SS, North KN. Developmental trajectories of young children with neurofibromatosis type 1: a longitudinal study from 21 to 40 months of age. *J Pediatr*. 2015;166:1006–12.
33. Plasschaert E, Descheemaeker MJ, Van Eylen L, Noens I, Steyaert J, Legius E. Prevalence of Autism Spectrum Disorder symptoms in children with neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2015;168B:72–80.
34. Hyman SL, Shores A, North KN. The nature and frequency of cognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1. *Neurology*. 2005;65:1037–44.
35. Cutting LE, Koth CW, Denckla MB. How children with neurofibromatosis type 1 differ from „typical“ learning disabled clinic attenders: nonverbal learning disabilities revisited. *Dev Neuropsychol*. 2000;17:29–47.
36. Galasso C, Lo-Castro A, Di Carlo L, Pitzianti MB, D'Agati E, Curatolo P i sur. Planning deficit in children with neurofibromatosis type 1: a neurocognitive trait independent from attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD)? *J Child Neurol*. 2014;29:1320–6.
37. Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC, Korf B, Marks J, Pyeritz RE. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA*. 1997;278:51–7.
38. *Neurofibromatosis*. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Arch Neurol*. 1988;45:575–8.
39. Messiaen LM, Callens T, Mortier G, Beysen D, Vandenbroucke I, Van Roy N i sur. Exhaustive mutation analysis of the NF1 gene allows identification of 95% of mutations and reveals a high frequency of unusual splicing defects. *Hum Mutat*. 2000;15:541–55.