

DESMISTIFICANDO A NEUROFIBROMATOSE TIPO 1 NA INFÂNCIA: ARTIGO DE REVISÃO

DEMYSTIFYING NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1 IN CHILDHOOD: REVIEW ARTICLE

DOI: 10.5380/rmu.v2i2.42236

Mayara Silva Marques¹, Djanira Aparecida da Luz Veronez¹

RESUMO

A neurofibromatose do tipo 1 (NF1) é uma doença multissistêmica autossômica dominante, que acomete cerca de uma criança a cada 2.600/3.000 nascidos vivos. A doença ocorre como resultado da mutação no cromossomo 17q11.2, levando a uma diversificada expressividade clínica mesmo entre indivíduos dentro de uma mesma família. O diagnóstico é clínico e baseado na presença de características como as manchas café com leite, nódulos de Lisch, neurofibromas, as efélides inguinais e axilares, neurofibromas plexiformes, glioma óptico, alterações ósseas, endócrinas, do sistema nervoso central e dificuldades de cognição e aprendizado, característicos da NF1. Crianças e adolescentes ainda hoje sofrem não só com as dificuldades biológicas e complicações próprias da doença, mas também com os estigmas e preconceitos devido ao modo como ela se manifesta externamente, muitas vezes deformando fisicamente o indivíduo.

Palavras Chave: Neurofibromatose tipo 1, Infância, Neurofibromas

ABSTRACT

The neurofibromatosis type 1 (NF1) is an autosomal dominant multisystem disease, which affects about one child every 2.600/3.000 live births. The disease occurs as a result of mutation in chromosome 17q11.2, leading to a diverse clinical manifestation even among individuals within the same family. The diagnosis is clinical and based on the presence of characteristics such as the café au-lait spots, Lisch nodules, neurofibromas, groin and axillary freckling, plexiform neurofibromas, optic glioma, bone, endocrine, central nervous system abnormalities and cognitive and learning difficulties, characteristic of NF1. Children and adolescents today not only suffer from the biological difficulties and the complications of the disease, but also with the stigma and prejudice because of the way it manifests itself externally, often physically deforming the individual.

Key Words: Neurofibromatosis type 1, Childhood, Neurofibromas.

1- Universidade Federal do Paraná

Contato / Mail to:

Djanira Aparecida da Luz Veronez – veronezdal@ufpr.br

Departamento de Anatomia da Universidade Federal do Paraná

Av. Cel. Francisco H. dos Santos, SN, Jd. das Américas, Curitiba Paraná

ARTIGO DE REVISÃO

INTRODUÇÃO

As dúvidas sobre a Neurofibromatose do tipo 1 (NF1) são decorrentes da grande variedade de apresentações clínicas e particularidades em cada caso. Apresenta uma alta incidência, chegando a aproximadamente 1:2.600/3.000^{1,2,3} ou até 1:7.800 nascidos vivos como apontam alguns estudos^{4,5}.

A Neurofibromatose (NF) é uma desordem genética que abrange três principais doenças: Neurofibromatose 1 (NF1 ou neurofibromatose de von Recklinghausen), Neurofibromatose 2 (NF2) e também a Schwannomatose^{2,3}. Cada um dos tipos é geneticamente e clinicamente distinto. Por exemplo, a NF1 afeta principalmente a bainha dos nervos periféricos enquanto que a NF2 acomete mais o sistema nervoso central⁶. A NF1 se caracteriza como doença genética de caráter autossômico dominante, com penetrância completa, além de uma variedade de apresentações clínicas, prognósticos, intensidades e de sintomatologia, mesmo dentro de indivíduos da mesma família.

A doença ainda pode ser classificada como uma “síndrome da predisposição tumoral”, uma vez que o indivíduo fica mais predisposto a desenvolver tumores de caráter benigno e maligno do que as pessoas que não apresentam a mutação no gene responsável pelo desenvolvimento da NF1⁷.

Na atualidade, além da escassez de informações, pouco se divulgam sobre o assunto, fazendo com que a doença seja negligenciada em muitos aspectos. Justamente por isso, observam-se muitos preconceitos em torno da NF1, assim como uma gama de crianças acometidas lutando contra estigmas na vida social e escolar.

Neste sentido o objetivo deste artigo de revisão é desmistificar a NF1, contribuir com a elucidação da fisiopatologia da doença, dos critérios diagnósticos e do seu tratamento.

METODOLOGIA

Esta pesquisa de revisão foi desenvolvida a partir de um minucioso levantamento bibliográfico nos principais bancos de dados de estudos indexados em fontes nacionais e internacionais como: PubMed, LILACS, SciELO, Periódicos Capes, WebPlus, DEDALUS biblioteca da UNICAMP e na literatura médica atualizada.

CONTEXTO HISTÓRICO E EPIDEMIOLOGIA GERAL DA DOENÇA

Existem relatos de casos de médicos escritores sobre pacientes com quadros sugestivos de

Neurofibromatose desde o século XVI¹. O primeiro caso publicado é descrito em 1768 de um “paciente com neurofibromas em sua pele herdada de seu pai”². Os portadores da doença, devido às suas manifestações cutâneas características, posteriormente descritas, sofreram muitos estigmas ao longo da história, sendo chamados de “Homem Verruga” (Wart –Man, relatado em 1793 por Tilesius von Tileau), “Homem Elefante” (relatado por Joseph Carrey Merrick, confundindo a Neurofibromatose do tipo 1 com a Síndrome de Proteus no século XIX). Algumas vezes tornavam-se objetos de exibicionismo em espetáculos circenses^{1,2,8}.

Em 1849, Robert W Smith, professor de cirurgia em Dublin na Irlanda foi o primeiro a fazer uma revisão da doença e publicá-la⁹. Porém, pode-se dizer que a contribuição mais importante no avanço dos conhecimentos a respeito da doença se deva ao médico, cientista e patologista alemão Frederich Von Recklinghausen (1833-1910). Não a toa, a Neurofibromatose tipo 1 tem seu nome atribuído à doença como uma homenagem ao homem que, em meados de 1882, foi o primeiro a descrever e reconhecer que os tumores tinham origem no tecido nervoso, além de ser o primeiro a chamá-los de neurofibromas e dar a denominação genérica de Neurofibromatose para estas condições clínicas^{1,8,9,10}.

Nos anos que se seguiram, cada uma das manifestações clínicas mais comuns foi sendo descoberta e importantes avanços em relação ao mecanismo genético ocorreram. Em 1900, fora descrito o caráter de mutação gênica da NF1 por Thompson, indicando sua transmissão hereditária. Logo depois, Preiser e Devenport descobriram seu caráter autossômico dominante e em 1990 Baker et al e Seizinger et al revolucionaram as pesquisas à respeito da doença, mapeando o gene da NF1 e identificando que a mutação se encontrava no braço longo do cromossomo 17 do DNA humano^{2,8,9}.

ETIOLOGIA DA DOENÇA

Sabe-se que 50% dos pacientes afetados pela NF1 têm a doença por uma herança familiar, enquanto os outros 50% apresentam uma mutação espontânea, nova dentro da árvore genealógica^{4,5}. Pode ser identificada até a sexta geração dentro de uma mesma família⁸.

Após o mapeamento genético e estudos posteriores, comprovou-se que a NF1 é uma desordem genética de caráter dominante e equivale a uma alteração ocorrida no cromossomo 17 no DNA humano. Mais especificadamente, o locus da mutação se encontra no braço longo do cromossomo 17, banda 11, sub-banda 3 (17q11.2) com penetrância completa e várias formas de apresentação e expressividade clínica^{1,4,11}. Chega a abranger 350Kb de DNA genômico, e 51 exons^{8,9}. Podem se mostrar diferentes dentro de

uma mesma família e mesmo em caso de gêmeos univitelinos, não sendo possível ainda relacionar exatamente cada fenótipo a certo tipo de mutação ocorrida no gene².

Uma importante diferença com relação a NF2, por exemplo, é que esta resulta de uma mutação no cromossomo 22q 12.1, abrangendo 17 exons e 110 Kb, além de ser mais rara, uma vez que possui uma incidência de 1 indivíduo com a doença para cada 33.000 nascidos vivos e uma prevalência de 1:210.000¹². A mutação no gene provoca uma alteração na síntese de uma proteína da família das GTPases, conhecida como Neurofibrina, que são proteínas ativadoras de guanosina – fosfatase (GAPs), responsáveis por suprimir os chamados p21-ras, que são proto-oncogenes celulares, codificados por um dos três genes RAS, o qual é essencial para regular o crescimento das células^{3,10}.

Estudos indicam que esta proteína é produzida, por exemplo, em neurônios, células de Schwann e oligodendrócitos¹³. Como o gene normal relacionado à NF1 atuaria como supressor de tumores, ao não ser sintetizada, a Neurofibrina deixa de modular essa cascata de crescimento e diferenciação celular ainda na vida intrauterina, principalmente em células nervosas, o que justificaria o aspecto clínico da NF1, já que muitas interações celulares ficariam comprometidas².

FISIOPATOLOGIA

A NF1 pode afetar uma pessoa, desde formas mais leves até mais graves e em casos mais raros levar à morte. Normalmente as crianças e adolescentes são os mais afetados, e as formas mais graves se revelam após a onda de hormônios na puberdade. Pode-se dizer que as principais manifestações da NF1 são: manchas café com leite, nódulos de Lisch, neurofibroma, efélide, manchas inguinais e axilares, neurofibroma plexiforme, glioma óptico, alterações ósseas, endócrinas, do sistema nervoso central e dificuldades de cognição e aprendizado. As três primeiras características citadas, podem ser encontradas em cerca de 90% dos indivíduos com NF1 pré-púberes⁵.

As manchas café com leite podem ser as primeiras e até únicas manifestações clínicas da NF1^{1,7}. A população não afetada pela NF1 como um todo pode apresentar até duas delas sem que signifique NF1⁷. Apesar de não serem patognomônicas da NF1, ao observar uma criança com seis ou mais manchas, assintomáticas, com aspecto oval e bordas irregulares, planas, principalmente em áreas protegidas da exposição solar, testes devem ser feitos e a atenção deve estar redobrada, afinal, pode-se estar diante de um caso sugestivo de NF1⁸. Possuem uma coloração uniforme, acastanhada, e se distribuem por todo o corpo, sendo menos observadas em face, palmas das mãos e plantas dos pés, com 10 a 30mm, que aumentam

de número com a puberdade, apesar de raramente se tornarem malignas¹.

A segunda manifestação mais comum são as efélide, erroneamente denominadas de "sardas", pois na NF1 essas máculas pigmentadas não se encontram em áreas fotoexpostas, mas sim, observadas principalmente nas regiões inguinais e axilares. São hiperpigmentações em células da camada basal, presentes em 90% das crianças e mais comum dentre os 3 aos 5 anos^{1,8,14}.

Com relação aos aspectos oftalmológicos da doença, as alterações mais prevalentes são os Nódulos de Lisch. (75% das manifestações oculares na NF1) principalmente na parte inferior da íris⁵. Podem ser observados em 95% dos pacientes, como hamartomas da superfície da íris, que acometem os dois olhos, de formatos arredondados, assintomáticos, sem cor ou achegando do amarelo ao marrom, formados por melanócitos, com origem na crista neural^{2,7,8}. Variam em número, não associados com a fase da puberdade e estarão presentes em maior quantidade, quanto maior a idade do indivíduo¹.

Já os gliomas ópticos são neoplasias que em crianças podem apresentar-se de forma agressiva, principalmente quando localizado na região do quiasma óptico, necessitando de um acompanhamento mais frequente e minucioso⁵. São encontrados em 15% dos pacientes com NF1, com menos de 6 anos de idade e só produzem sintomas em 2-5% dos casos^{7,14}. De acordo com Luiz G. Darrigo Jr. et al (2008) os seis primeiros anos de vida de uma pessoa com NF1 são cruciais para o desenvolvimento do glioma óptico, com um período crítico entre dois e quatro anos, comprometendo seriamente e muitas vezes completamente a visão no olho acometido. Sua presença concomitante ao quadro de NF1 provoca alterações não só para que o indivíduo enxergue, mas também deteriora todo o campo visual e as funções da pupila, por exemplo¹.

Os neurofibromas surgem mais posteriormente, principalmente após períodos de grandes mudanças hormonais como na puberdade e gravidez, onde podem se agravar ou se multiplicar⁷. São tumores benignos encontrados em 95% dos pacientes em sua forma benigna, abaixo da derme, e apesar de seus nódulos não invadirem os tecidos vizinhos podem ganhar uma enorme forma e gerar alguns tipos de tumores torácicos⁹. Histologicamente, formados por um conjunto de células de Schwann, células perineurais e fibroblastos endoneurais, com um aspecto de massas bem definidas que vão surgindo na transição entre infância e adolescência ao longo das bainhas nervosas (48% aos dez anos e 84% aos 20 anos)^{8,13}.

Algo que pode gerar sérias complicações é a presença do chamado neurofibroma plexiforme (ou neuroma plexiforme, paquidermatocele, elefantíase neurofibromatose), um tumor benigno, encontrado na

ARTIGO DE REVISÃO

NF1, porém não patognomônico da mesma¹¹. Presente em 25% dos pacientes com NF1, ela pode envolver tecidos mais profundos, desfigurar regiões como a face, tronco e extremidades e comprometer funcionalmente a visão, a mobilidade e a função de órgãos como a bexiga, intestino e pulmões^{14,15}. Pode envolver muitos feixes nervosos e a bainha dos nervos periféricos, além de ser muito vascularizado, com crescimento lento e invadindo o local em que se instala^{1,11}. Mesmo não apresentando metástases, pode originar tumores malignos (2 a 5 %) principalmente na fase da infância, depois, durante a puberdade, e no caso do sexo feminino, durante a gravidez⁸. São capazes de envolver regiões do sistema nervoso central, metastatizar, infiltrar, provocar deformidades físicas e até levar a morte dos jovens portadores de NF1⁸. São os maiores causadores de morbimortalidade e afetam principalmente os quinto, nono e décimos pares craneianos¹³.

No sistema endócrino de crianças e adolescentes observam-se, por exemplo, problemas de crescimento, acromegalia, hipogonadismo, feocromocitoma e puberdade precoce (cerca de 3% dos pacientes com NF1)⁶. Cerca de 6% dos pacientes desenvolvem hipertensão arterial e com relação as manifestações ósseas, 20% dos pacientes podem desenvolver escoliose como consequência da doença, assim como um aumento na probabilidade de fraturas e a estatura diminuída, como resultado de uma possível redução da concentração sérica de 25-hidroxi-vitamina D²⁷. Uma pequena parcela das crianças podem desenvolver pseudoartrose, principalmente na região da tibia, segundo Darrigo Junior LG et al (2008).

De acordo com Gaziado C et al (2011), apesar de raros em adultos, cerca de 60 a 70% das crianças com NF1, principalmente entre 10 e 14 anos, apresentam os chamados UBOs (“unidentified bright objects”). Relata que não está claro ainda sua origem, mas que afetariam várias porções no sistema nervoso central como gânglios da base e cerebelo. Também descreve que são normalmente observados em T2 na ressonância magnética ao contrário de T1 e da tomografia computadorizada.

Com relação a NF1 em crianças e adolescentes também é alarmante o prejuízo no desenvolvimento psicológico, cognitivo e de aprendizado desses indivíduos, que neste momento de suas vidas encontram-se em idade escolar e em uma fase de construção de relações sociais, de desenvolvimento de sua inteligência, discernimentos, elaboração de pensamentos, raciocínio, resolução de problemas entre outras funções neuropsíquicas. Além de todo o prejuízo no ensino, crescimento e aperfeiçoamento intelectual, os portadores de NF1 apresentam maiores chances de desenvolver depressão e isolamento social, pelo preconceito sofrido devido à doença¹⁶. Estima-se que, dentre os pacientes com NF1, até 30% apresentam

quadro compatível com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH)⁴, e até 60 % das pessoas com NF1, mostram problemas de aprendizagem quando comparadas com as pessoas em geral e irmãos não afetados¹⁷. Além disso, existem estudos que demonstram que os próprios pais e cuidadores possuem um risco maior de desenvolver problemas psiquiátricos, como ansiedade, depressão, principalmente quando não conseguem lidar com esta situação e/ou auxiliar seus filhos a conviverem bem com a doença, provocando uma diminuição do papel social, aumento do estresse dos pais e até mesmo refletindo em uma piora do quadro psicológico e comprometimento neurológico dos seus filhos com NF1¹⁶.

Mesmo que a maioria dos casos de NF1 seja leve, o risco de vida ainda existe, uma vez que inúmeras complicações podem ser desencadeadas sem serem previstas previamente na criança com NF1. Essas complicações vão aparecer normalmente já na fase adulta do indivíduo, envolvendo os mais diversos sistemas orgânicos. Sinais como dor e um crescimento muito acelerado dos neurofibromas pode ser indicativo de piora do quadro¹⁴. Neoplasias malignas como o feocromocitoma, rabdomiossarcoma, leucemia tumores cerebrais graves, coarctação de aorta e doenças renovasculares também podem surgir, porém são menos frequentes^{1,14}.

CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da NF1 é clínico e segue os critérios estabelecidos pelo *National Institute of Health* (NIH)¹⁸ dos Estados Unidos da América, pelo Consenso de 1987 que define como NF1 a presença de dois ou mais dos seguintes critérios:

- a) Seis ou mais manchas café com leite maiores que 5 mm em seu maior diâmetro nos pré-púberes e acima de 15 mm no seu maior diâmetro nos indivíduos pós-púberes;
- b) Dois ou mais neurofibromas de qualquer tipo ou um neurofibroma plexiforme; eférides na região axilar ou na inguinal;
- c) Glioma óptico;
- d) Dois ou mais Nódulos de Lish (harmatomas da íris);
- e) Uma lesão óssea distinta como a displasia do esfenóide ou afinamento do córtex de ossos longos com ou sem pseudoartrose;
- f) Um parente de primeiro grau (pai, irmão ou filho) com NF-1 pelos critérios acima mencionados.

Muitas crianças ainda no início ou aquelas que são o primeiro caso de NF1 na família, só apresentam as alterações cutâneas como as manchas café com leite, não se encaixando completamente nos critérios diagnósticos do NIH para NF1, porém vão manifestá-la até os cinco anos de idade. Isso acaba dificultando a detecção de novos casos por muitos profissionais da

saúde, sendo preciso testes moleculares para esclarecer as dúvidas e definir um diagnóstico¹⁻⁸. Além disso, a confirmação patológica do diagnóstico não é recomendada segundo vários estudos.

Riccardi (1977) foi um dos primeiros pesquisadores a reconhecer a necessidade de uma maior atenção e cuidado com os pacientes com NF1, idealizando clínicas especializadas, identificando complicações¹². Uma de suas contribuições foi a chamada Escala de Riccardi¹⁹, que classifica os pacientes com NF1 de acordo com a gravidade/intensidade em:

- a) Mínima: são aqueles pacientes que possuem apenas as manchas café com leite e um pequeno número de neurofibromas cutâneos sem repercussão estética ou funcional;
- b) Leve: são aqueles que possuem um grande número de neurofibromas cutâneos com pouco acometimento estético e lesões internas assintomáticas;
- c) Moderada: são indivíduos que possuem neurofibromas (cutâneos e/ou viscerais) em grande número, pseudoartrose, escoliose, convulsões controladas;
- d) Grave: indivíduo com grande acometimento da saúde, que precisam fazer cirurgias frequentemente. Como no caso de tumores intracranianos e espinhais, schwannomas malignos, neurofibrossarcomas, convulsões incontroláveis, retardo mental, hidrocefalia, hipertrofias progressivas.

Pode afetar o organismo como um todo (multissistêmica)². Além disso, o conhecimento de possíveis diagnósticos diferenciais se faz necessário, pois muitas doenças apresentam um quadro clínico semelhante ao da NF1, como por exemplo, a própria Neurofibromatose do tipo 2 e a Schwannomatose, a síndrome de Legius, alguns lipomas, Síndrome de Proteus, Síndrome de Klippe – Trenauny – Weber, Síndrome de McCune – Albright²⁰. Dessa forma, é imprescindível que médicos e demais profissionais que trabalham com crianças com NF1 tenham um amplo conhecimento da doença, seus mecanismos de ação, complicações, apresentações clínicas, para que o melhor tipo de tratamento seja escolhido²¹.

TRATAMENTO

Estudos mostram que é preciso fazer no mínimo um acompanhamento anual da criança e do adolescente, usando-se parâmetros como: desenvolvimento e progressos na escola, sintomas e sinais de alterações visuais, perímetro céfálico, altura, peso, desenvolvimento do indivíduo, pressão arterial (é preciso monitoramento constante, pois pode ser uma grave consequência de estenose da artéria renal, estenose aórtica, e feocromocitoma) (a doença é

consequencia?) e alterações no exame cardiovascular, além da avaliação da pele, da coluna vertebral e de aspectos sistêmicos relacionados a sintomas específicos^{7,14}.

Gueller & Filho (2004) enfatizam o tratamento sintomático precoce, principalmente em relação à dor, prurido e hipertensão, uma vez fechado o diagnóstico. Descrevem também que técnicas de laser e dermoabrasão se mostraram eficazes no tratamento das manchas café com leite e alguns tipos de neurofibromas. Já no caso dos gliomas ópticos, recomenda-se o tratamento apenas para forma sintomática com confirmação de crescimento no exame de imagem. No que se diz respeito à estabilização do crescimento do glioma, a quimioterapia é o tratamento de escolha em detrimento à radioterapia⁵.

No caso da identificação dos neurofibromas tanto nodulares como plexiformes a ressonância magnética tem se mostrado útil⁶. A terapia mais utilizada no caso desses tumores é ressecção cirúrgica, sendo indicação relativa para os neurofibromas cutâneos que se limitam a pequenas regiões mas que trazem incomodo para o paciente e indicação absoluta para tumores malignos, grandes lesões ulceradas e neurofibroma em locais que causem compressões e resultem em ameaça para a vida¹.

Devido à possibilidade de transmissão hereditária, uma preocupação dos pacientes estaria relacionado à possibilidade de gerarem filhos com a mesma síndrome, porém a seleção de embriões com genes sem a mutação característica da doença através da fertilização *in vitro* pode ser uma opção para esses pacientes que desejam ser pais e mães, sem o medo de transmitirem a doença para seus descendentes⁷.

Faz-se necessário também um suporte adequado e especial para aquelas crianças e jovens que demonstrem dificuldades de aprendizagem, raciocínio e cognição, fatores esses que precisam ser identificados para que uma orientação médica seja encaminhada principalmente para pais, educadores e instituições de ensino. Assim, esses pequenos pacientes podem se beneficiar de mais um tratamento eficaz e se desenvolverem cada vez mais socialmente, educacionalmente e profissionalmente, garantindo-os cada vez mais uma melhor qualidade de vida.

Até hoje, não existem relatos de cura para esta doença, mas é importante o acompanhamento com aconselhamento genético e prevenção das complicações que podem surgir ao longo dos anos. Apesar dos estigmas e preconceitos sofridos por crianças e adolescentes, em especial pela forma como a doença se exterioriza corporalmente, alguns estudos indicam que a expectativa de vida desses indivíduos pode se aproximar do normal, quando não há indícios das formas malignas, assim como suas relações profissionais, nos estudos e relacionamentos⁵. Outros

ARTIGO DE REVISÃO

relatam que a expectativa de vida pode diminuir em 15 anos⁷. Por isso, é essencial que se faça uma completa história clínica, familiar, com uma anamnese e exame físico completos, com a ajuda também de exames complementares, tratando precocemente as formas malignas e evitando a piora dos quadros, especialmente antes da puberdade, período que se mostra nos mais diversos estudos como decisivo entre manifestações mais leves e as mais graves. É essencial que se faça um acompanhamento periódico da doença, verificando toda a sua evolução em âmbito neurológico, ósseo, cognitivo, ocular, dermatológico, cardiovascular e enfim, multissistêmico.

CONCLUSÃO

A NF1 apresenta-se como uma doença genética de caráter autossômico dominante, decorrente da alteração no cromossomo 17 no DNA humano. As principais manifestações da NF1 são: as manchas café com leite, nódulos de Lish, o neurofibroma, as eférides inguinais e axilares, o neurofibroma plexiforme, glioma óptico, alterações ósseas, endócrinas, do sistema nervoso central e dificuldades de cognição e aprendizado. O diagnóstico da NF1 é clínico e baseia-se nos critérios da NIH e por meio Escala de Riccardi. Além disso, não existe um tratamento específico e eficaz para a NF1, limitando o paciente a tratamentos paliativos e frequentes cirurgias de ressecção de tumores desde a infância.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gueller M; Filho AB. Neurofibromatose - Clínica, Genética e Terapêutica. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan S.A, 2004
2. Souza JF et al. Neurofibromatose tipo 1: mais comum e grave do que se imagina. Rev Assoc. Med. Bras 2009; 55 (4) : 394-399.
3. Plon, Sharon E. Neurofibromatosis type1 (NF1): Pathogenesis, clinical features, and diagnosis. UpToDateUp 2014. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/online>>. Acesso em: 02/02/2014
4. Graziadio C, Lorenzen M, Moraes FN et al. Múltiplas hiperintensidades no sistema nervoso central em uma criança com neurofibromatose do tipo 1. Rev. Paul. Pediatr. 2011; 29 (4): 694-698.
5. Morais FS, Santos WEM, Salomão GH. Neurofibromatose tipo I. v. 72, n. 2, p. 128-131, 2013.
6. Halefoglu, AM. Neurofibromatosis type 1 presenting with plexiform neurofibromas in two patients: MRI features. Case reports in medicine, 2012:498-518.
7. Marques AC; Dinis F. Neurofibromatose tipo 1: relato de um caso clínico. Rev Port Med Geral Fam 2013; 29(5).
8. Darrigo JLG, Bonalumi FA, D'Alessandro DS et al. Neurofibromatose tipo 1 na infância: revisão dos aspectos clínicos. Rev Paul Pediatr 2008;26(2):176-82
9. Reynolds R et al. Von Recklinghausen's neurofibromatosis: neurofibromatosis type 1. The Lancet 2003; 361(9368): 1552-1554.
10. Ferner RE et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. Journal of Medical Genetics 2007; 44 (2): 81-8.
11. Darrigo JLG, Gueller M, et al. Prevalence of plexiform neurofibroma in children and adolescents with type I neurofibromatosis. Jornal de Pediatria 2007; 83 (6): 571-573.
12. Huson SM. What level of care for the neurofibromatoses? Lancet 1999; 353(9159): 1114-6.
13. Ghalayani P; Saberi Z; Sardari F. Neurofibromatosis type I (von Recklinghausen's disease): A family case report and literature review. Dental Research Journal 2012; 9(4): 483-488.
14. Hersh JH. Health supervision for children with neurofibromatosis. Pediatrics 2008;121 (3): 633-42.
15. Ardern-holmes SL.; North KN. Treatment for plexiform neurofibromas in patients with NF1. The Lancet Oncology 2012; 13(12):1175-6.
16. Martin S. et al. Attitudes About Internet Support Groups Among Adolescents and Young Adults with Neurofibromatosis Type 1 and their Parents. Journal of Genetic Counseling 2014.
17. Klein-Tasman BP et al. Cognitive and psychosocial phenotype of young children with neurofibromatosis-1. Journal of the International Neuropsychological Society : JINS 2014; 20 (1): 88-98.
18. Neurofibromatosis. NIH Consens Statement Online 1987;6(12):1-19.
19. Riccardi VM, Kleiner B. Neurofibromatosis: a neoplastic birth defect with two age peaks of severe problems. Birth Defects Orig Artic Ser 1977;13:131-8.
20. Ferner RE; Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1 (NF1): diagnosis and management. Handbook of clinical neurology 2013,115: 939-55.
21. Klein-Tasman BP et al. Adaptive behavior in young children with neurofibromatosis type 1. International Journal of Pediatrics, v. 2013, p. 690432, jan. 2013.
22. Brems H et al. Mechanisms in the pathogenesis of malignant tumours in neurofibromatosis type 1. The Lancet Oncology 2009; 10(5): 508-15.
23. Sá Viana AC et al. Puberdade e crescimento em crianças e adolescentes com Neurofibromatose tipo 1. Rev. Assoc Med Bras. 2004; 50 (2): 163-166.
24. Ferner RE. Neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2: a twenty first century perspective. Lancet Neurology 2007; 6(4): 340-51.
25. Ko JM et al. Mutation spectrum of NF1 and clinical characteristics in 78 Korean patients with neurofibromatosis type 1. Pediatric Neurology 2013; 48(6): 447-53.
26. Park SJ et al. Serum biomarkers for neurofibromatosis type 1 and early detection of malignant peripheral nerve-sheath tumors. BMC medicine 2013;11 (1): 109.
27. Robertson KA et al. Imatinib mesylate for plexiform neurofibromas in patients with neurofibromatosis type 1: a phase 2 trial. The Lancet oncology 2012; 13(12): 1218-24.