

À PROPOS DE L'AUTEUR

Andrew Ferrier, M.D., PhD, FRCPC, FAAD

Le Dr Andrew Ferrier est un dermatologue doublement certifié pratiquant à Edmonton et à Fort McMurray, en Alberta. Le Dr Andrew Ferrier a obtenu son baccalauréat en biologie de Lake Forest College en tant qu'étudiant-athlète de la NCAA et a terminé son doctorat et son stage postdoctoral en médecine cellulaire et moléculaire à l'Université d'Ottawa où il a publié de nombreux manuscrits détaillant les mécanismes pathologiques sous-jacents aux maladies neuromusculaires. Après l'obtention de son doctorat, il a effectué des études de médecine à l'École de médecine du Nord de l'Ontario en tant qu'apprenant autochtone, où il s'est vu décerner le prestigieux prix du Temple de la renommée médicale canadienne. Le Dr Ferrier a complété sa résidence en dermatologie à l'Université de l'Alberta. Il est passionné par la santé des populations autochtones, la dermatologie médicale et chirurgicale et les essais cliniques. Le Dr Ferrier occupe le poste de directeur des essais cliniques chez Stratica Dermatology et s'enthousiasme pour les nouvelles avancées médicales de pointe pouvant aider ses patients.



Affiliations de l'auteur : Professeur adjoint en clinique, Université de l'Alberta, département de dermatologie
Dermatologue et directeur de la recherche clinique chez Stratica Dermatology

Prise en charge et traitement de la neurofibromatose de type I

Andrew Ferrier, M.D., PhD, FRCPC, FAAD

Présentation

La neurofibromatose de type I (NF1) est un trouble autosomique dominant associé à un syndrome suppresseur de tumeurs bénignes et malignes, affectant principalement la peau et le système nerveux.¹ La NF1, le syndrome neurocutané le plus courant et qui fait l'objet de la présente revue, a une fréquence d'environ 1/1 900-1/3 500 personnes dans le monde entier.² Les signes de la maladie peuvent apparaître dès la naissance et se manifester avec l'âge, ce qui a des conséquences négatives sur de nombreux domaines cliniques et des répercussions profondes sur la qualité et l'espérance de vie du patient.² Compte tenu de sa nature évolutive et de sa variabilité clinique marquée, la NF1 justifie une approche pluridisciplinaire de la prise en charge et du traitement.

Génétique et pathogenèse

La NF1 est le résultat de mutations des cellules germinales dans le gène suppresseur de tumeur NF1 situé sur le chromosome 17q11.2.¹ Héritée de manière

autosomique dominante, environ 50 % des cas de neurofibromatose (NF) peuvent survenir suite à des mutations *de novo* du gène NF1.³ Une pénétrance complète est observée dans la NF1, bien que l'expression soit extrêmement variable, même au sein des membres d'une même famille.³

Des milliers de mutations pathogènes ont été identifiées dans le gène NF1. Ces mutations pathogènes finissent par perturber la production optimale de neurofibromine, un régulateur essentiel du proto-oncogène ras. Le ras est impliqué dans de nombreuses voies de signalisation, notamment dans la signalisation du facteur de cellules souches (SCF)/c-kit, la cible mammalienne (mécaniste) de la rapamycine (mTOR) et les voies de la protéine kinase activée par le mitogène (MAPK). Par conséquent, la perte d'expression de la neurofibromine entraîne une régulation positive des voies susmentionnées, ce qui facilite la prolifération et la différenciation cellulaires et, en fin de compte, le développement tumoral.⁴

Chronologie des caractéristiques cliniques de la NF1

De la naissance à 2 ans

Macules café au lait, neurofibromes plexiformes, pseudarthrose, dysplasie de l'aile sphénoïdale, gliomes des voies optiques

De 2 à 6 ans

Taches de rousseur axillaires, nodules de Lisch, gliomes des voies optiques, tumeurs du SNC, troubles d'apprentissage, neurofibromes plexiformes

De 6 à 10 ans

Troubles d'apprentissage, trouble déficitaire de l'attention, scoliose, neurofibromes plexiformes, risque accru d'autres types de cancer (p. ex., rhabdomyosarcomes), céphalées

À l'adolescence

Neurofibromes sous-cutanés et cutanés, transformation maligne des neurofibromes plexiformes préexistantes, tumeurs MPNST isolées, hypertension

À l'âge adulte

Neurofibromes sous-cutanés et cutanés, tumeurs MPNST, hypertension

Tableau 1. Évolution des caractéristiques cliniques de la NF1. système nerveux central (SNC), tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques (MPNST); d'après Andrew Ferrier, M.D., PhD, FRCPC, FAAD.

Critères cliniques de la NF1

6 macules café au lait ou plus \geq 5 mm pour le diamètre le plus long chez les patients prépubères et 15 mm pour le diamètre le plus long chez les patients postpubertaires

Deux neurofibromes ou plus de n'importe quel type ou neurofibrome plexiforme

Taches de rousseur dans les régions axillaires ou inguinales (signe de Crowe)

Gliome des voies optiques (OPG)

Deux hamartomes de l'iris (nodules de Lisch) ou au moins deux anomalies choroïdiennes

Lésion osseuse (p. ex., dysplasie de l'aile du sphénoïdale ou dysplasie d'os long), avec un épaissement cortical et un rétrécissement du canal médullaire connexes, avec ou sans pseudoarthrose

Une variante pathogène hétérozygote de la NF1 avec une fraction d'allèle variable de 50 % dans des tissus apparemment sains tels que les globules blancs

Tableau 2. Critères diagnostiques du NIH pour la NF1. A : Chez une personne dont aucun parent n'est atteint de la NF1, le diagnostic est établi si au moins deux des critères suivants sont satisfaits. B : Chez un enfant dont l'un des parents est atteint de la NF1, le diagnostic est établi si au moins un des critères suivants est satisfait.; d'après Andrew Ferrier, M.D., PhD, FRCPC, FAAD.

Manifestations oculocutanées et prise en charge de la NF1

Les signes cutanés caractéristiques de la NF1 comprennent les macules café au lait, les taches de rousseur axillaires et les neurofibromes cutanés. Ces caractéristiques cardinales, entre autres, jouent un rôle prépondérant dans le diagnostic de la NF1 et suivent généralement un ordre chronologique d'apparition (**Tableau 1**). Le National Institutes of Health (NIH), aux États-Unis, a récemment publié et actualisé les critères diagnostiques qui s'appuient sur des caractéristiques cliniques spécifiques associées à la NF1 (**Tableau 2**).⁵

Les macules café au lait se présentent généralement sous forme de taches plates, uniformément hyperpigmentées, avec des contours réguliers et bien définis, qui se manifestent au cours de la première année après la naissance et dont le nombre augmente souvent pendant la petite enfance.⁵ La présence de six macules café au lait ou plus avant l'âge d'un an est observée dans 99 % des cas de NF1.⁷ Par conséquent, elles font partie intégrante des critères diagnostiques (**Tableau 2**). Alors que les nourrissons et les jeunes enfants présentent principalement des macules café au lait seules, le diagnostic de la NF1 nécessite l'émergence d'une deuxième caractéristique. Par conséquent, il n'est pas inhabituel que les enfants ayant de multiples macules café au lait, sans antécédents familiaux de NF1 toutefois, fassent l'objet d'un suivi pendant plusieurs années avant qu'un diagnostic définitif ne soit établi ou exclu. Bien que la NF1 représente la majorité des cas associés à de multiples macules café au lait, de telles lésions pigmentées peuvent également survenir dans diverses autres affections.⁶ Étant donné qu'environ 15 % de la population générale présente une à trois macules café au lait,⁶ la présence de trois macules ou plus doit inciter l'orientation vers un spécialiste.

Les taches de rousseur dans les régions axillaires ou inguinales (signe de Crowe) se produisent chez 90 % des patients avant l'âge de 7 ans (**Tableau 1**).⁸ Les taches de rousseur se présentent sous forme de groupes de macules hyperpigmentées et font partie des critères diagnostiques (**Tableau 2**). Bien que les régions axillaires et inguinales soient les plus souvent concernées, les taches de rousseur peuvent également apparaître dans d'autres régions intertrigineuses (p. ex., le décolleté ou les régions inframammaires) ou de manière diffuse.⁹

Présents sous forme de tumeurs molles, charnues, pédunculées ou sessiles, les neurofibromes cutanés constituent le type de tumeur le plus répandu dans la NF1.¹⁰ Ces excroissances bénignes affectent à la fois l'épiderme et le derme, apparaissent généralement juste avant ou pendant l'adolescence

et ont tendance à augmenter en taille et en quantité avec l'âge.¹⁰ Bien que les neurofibromes cutanés ne présentent pas de potentiel malin, ils peuvent provoquer une irritation, un prurit ou des préoccupations esthétiques, justifiant une intervention chirurgicale, le cas échéant (**Tableau 3**).

Les neurofibromes plexiformes (PNF) représentent un sous-type distinct de neurofibromes provenant des tissus sous-cutanés, avec une croissance observée tout au long de l'enfance, de l'adolescence et de l'âge adulte.¹¹ Ces tumeurs, histologiquement bénignes, se développent souvent

Caractéristique	Évaluation diagnostique	Prise en charge
Macules café au lait, taches de rousseur axillaires	<ul style="list-style-type: none"> • Test cutané • Consulter un généticien, un spécialiste de la NF ou un dermatologue si plus de six macules café au lait 	<ul style="list-style-type: none"> • Aucune nécessaire • Traitement de camouflage si esthétiquement gênant
Neurofibromes cutanés	<ul style="list-style-type: none"> • Test cutané • Consulter un généticien ou un dermatologue 	<ul style="list-style-type: none"> • Lésions symptomatiques ou défigurantes : chirurgie, ablation au laser ou électrocoagulation
Neurofibromes plexiformes	<ul style="list-style-type: none"> • Examen physique + neurologique annuel • IRM (avec agent de contraste) de la région symptomatique 	<ul style="list-style-type: none"> • Surveillance par IRM en cas de progression ou de risque de tumeur maligne • Consultation chirurgicale pour les lésions symptomatiques • +/- Inhibiteurs de MEK (selumetinib) • Gestion de la douleur et des symptômes
Tumeurs MPNST	<ul style="list-style-type: none"> • IRM localisée de la région symptomatique • Consulter un chirurgien pour biopsie/résection/confirmation histologique et un oncologue 	<ul style="list-style-type: none"> • Résection chirurgicale et radiothérapie d'appoint ou chimiothérapie • Éducation sur les signes et les symptômes des tumeurs MPNST (p. ex., douleurs, croissance inattendue d'une tumeur, ou changement de texture molle à ferme)
OPG	<ul style="list-style-type: none"> • Examen ophtalmologique < 10 ans • IRM du cerveau ou de l'orbite en cas d'examen oculaire anormal ou de signes ou symptômes d'OPG • Mesures annuelles du poids et de la taille pour détecter une puberté précoce (+/- adresser à un endocrinologue) 	<ul style="list-style-type: none"> • Dépistage ophtalmologique annuel jusqu'à l'âge adulte ou pendant 10 à 25 ans après le diagnostic initial d'OPG
Troubles d'apprentissage/comportementaux	<ul style="list-style-type: none"> • Adresser à un psychologue ou un psychiatre pour des tests neurocognitifs 	<ul style="list-style-type: none"> • Soutien scolaire, p. ex., des plans éducatifs personnalisés, ainsi que des traitements de physiothérapie, d'ergothérapie et d'orthophonie • +/- prise en charge pharmacologique pour les troubles comportementaux.
Anomalies osseuses	<ul style="list-style-type: none"> • Évaluation orthopédique • Radiographies simples 	<ul style="list-style-type: none"> • Adresser à un orthopédiste pour le port d'une orthèse +/- chirurgie
Ostéopénie/ostéoporose	<ul style="list-style-type: none"> • Balayage DEXA • Taux de vitamine D 	<ul style="list-style-type: none"> • Suppléments de calcium et de vitamine D • Balayage DEXA régulier
Hypertension	<ul style="list-style-type: none"> • Évaluation annuelle de la tension artérielle • Échographie Doppler • Adresser à un cardiologue en cas de souffle 	<ul style="list-style-type: none"> • Évaluation systématique de la TA dès l'enfance • En cas d'hypertension persistante, éliminer l'éventualité de causes secondaires (p. ex., la maladie vasculaire rénale ou le phéochromocytome)
Cancer du sein	<ul style="list-style-type: none"> • Mammographie +/- IRM • Examen physique 	<ul style="list-style-type: none"> • Mammographie annuelle à partir de 30 ans

Tableau 3. Évaluation diagnostique et prise en charge des caractéristiques cliniques courantes de la NF1. Adapté des références 10,12; d'après Andrew Ferrier, M.D., PhD, FRCPC, FAAD.

de manière congénitale à partir d'un ou de plusieurs faisceaux nerveux. Les PNF peuvent se manifester sous forme de nodules tendres et fermes ayant la consistance d'un « sac de vers » palpable ou rester non palpables, avec des composantes sous-cutanées profondes pouvant entraîner une distorsion des tissus mous, une prolifération osseuse ou des déficits nerveux. La défiguration et la douleur peuvent se manifester dans divers endroits anatomiques, notamment la tête et le cou, l'orbite, les extrémités, le thorax, les racines nerveuses paravertébrales, l'abdomen et le bassin. Elles peuvent avoir des répercussions importantes sur la qualité de vie et augmenter le risque de mortalité.¹¹

Environ 50 % des patients atteints de la NF1 présentent des PNF cliniquement apparents.¹² L'IRM constitue le meilleur moyen d'évaluer de telles lésions, en combinaison avec un examen physique annuel visant à détecter les tumeurs symptomatiques. **(Tableau 3)**. Des interventions chirurgicales pluridisciplinaires peuvent être employées pour éliminer les PNF symptomatiques ou évolutifs. En outre, des inhibiteurs sélectifs de la protéine kinase activée par le mitogène (MEK) administrés par voie orale, tels que le selumetinib, ont été approuvés pour les cas de NF symptomatiques ou inopérables chez les patients pédiatriques de trois ans et plus.

La transformation des PNF en tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques (MPNST) survient chez environ 3 à 15 % des patients et représente la principale cause de décès chez les patients atteints de la NF1.¹² Une croissance rapide, des douleurs, la texture de la lésion qui passe de molle à ferme ou des antécédents familiaux de MPNST sont des signes de dégénérescence maligne.¹² L'IRM et la TEP sont des techniques d'imagerie très sensibles permettant de détecter la transformation maligne **(Tableau 3)**. Pour la prise en charge, une approche multimodale est utilisée et comprend une résection complète de la tumeur avec marges négatives et une radiothérapie d'appoint.¹³ La chimiothérapie n'est utilisée qu'à titre de soins palliatifs pour les tumeurs non résécables et métastatiques.¹⁴

D'autres manifestations cutanées de la NF1 comprennent les xanthogranulomes juvéniles (JXG) et le nævus anémique. Chez certains enfants atteints de la NF1, les JXG se manifestent sous forme de petits nodules cireux sur la peau de couleur jaunâtre, et se résorbent généralement de manière spontanée. En dépit de certaines hypothèses sur un lien possible entre les JXG et la leucémie chez les enfants atteints de la NF1, les études cliniques suggèrent qu'ils ne constituent pas un facteur de risque significatif.¹⁰ Le nævus anémique, une macule cutanée plate plus pâle que la peau qui l'entoure, apparaît chez environ la moitié des personnes atteintes de la NF1.

Chez environ 70 % des patients atteints de la NF1, l'iris peut présenter des hamartomes de couleur crème appelés nodules de Lisch.⁷ Les nodules de Lisch peuvent apparaître entre les âges de 5 et 10 ans et permettent d'établir un diagnostic de NF1 chez l'enfant **(Tableau 1)**. Bien qu'elles soient visibles à l'œil nu, la meilleure façon de visualiser ces lésions est au moyen d'un ophtalmoscope ou d'une lampe à fente.¹⁰ Ces lésions ne sont pas malignes et n'ont pas d'incidence sur la vision. Tous les patients possiblement atteints de la NF1 doivent être adressés à un ophtalmologue pour effectuer un examen à la lampe à fente pour détecter la présence de nodules de Lisch **(Tableau 3)**.

Les gliomes des voies optiques (OPG) surviennent chez environ 15 % des enfants de moins de six ans atteints de la NF1.¹⁵ Bien que les OPG soient les tumeurs associées au système nerveux central les plus courantes chez les enfants atteints de la NF1, la majorité des OPG sont asymptomatiques, par conséquent les interventions sont rares.¹⁶ Les symptômes des OPG peuvent inclure des céphalées, des nausées, des vomissements, des défauts visuels et une puberté précoce.¹⁶ Malgré l'absence de recommandations officielles, des examens oculaires annuels sont justifiés chez les enfants de moins de 10 ans, et tous les deux ans jusqu'à 18 ans **(Tableau 3)**.

Manifestations extracutanées et prise en charge de la NF1

Les manifestations extracutanées de la NF1 englobent un large éventail de problèmes cognitifs et comportementaux, des anomalies squelettiques, neurologiques et cardiovasculaires, ainsi que l'apparition de tumeurs bénignes et malignes. Près de la moitié des personnes atteintes de la NF1 présentent diverses formes de problèmes d'apprentissage, le trouble déficitaire de l'attention/l'hyperactivité étant observé chez 50 % de cette population.¹⁷ Il est essentiel de procéder au dépistage systématique des retards de développement et des troubles comportementaux. Des tests psychopédagogiques, neuropsychologiques et scolaires doivent être effectués dès les premiers signes de difficultés scolaires ou sociales **(Tableau 3)**.

Les anomalies squelettiques dans les cas de NF1 sont variables et apparaissent généralement pendant l'enfance **(Tableau 1)**. Les critères diagnostiques englobent des caractéristiques distinctes telles que la dysplasie de l'aile sphénoïdale, la scoliose dystrophique et la dysplasie d'os long **(Tableau 2)**. Les manifestations squelettiques focales d'importance comprennent la macrocéphalie, l'hypertélorisme, la petite taille, la déformation du pectus et l'ostéopénie. Il est essentiel d'effectuer une surveillance annuelle

impliquant la collaboration de spécialistes concernés (c.-à-d. orthopédiste, endocrinologue) afin d'assurer un suivi et une prise en charge complets.

Les anomalies du système cardiovasculaire sont bien documentées dans les cas de NF1. La sténose pulmonaire, les anomalies de la valve mitrale, les malformations septales et la tétralogie de Fallot sont parmi les malformations cardiaques les plus souvent documentées.¹⁸ Comme ces anomalies augmentent le risque d'accidents cardiovasculaires mortels, le dépistage et les orientations ou bilans appropriés par les médecins sont des mesures essentielles.

L'hypertension primaire (essentielle) est une affection courante chez les adultes, et moins fréquente chez les enfants, atteints de la NF1.^{10,12} Bien que l'hypertension primaire soit la plus courante, l'hypertension secondaire (p. ex. la maladie de Moya Moya, la sténose artérielle rénale ou le phéochromocytome) est également possible. Des évaluations annuelles de la tension artérielle doivent avoir lieu pour tous les patients atteints de la NF1 et, en cas de signes cliniques, un bilan de toutes les causes secondaires d'hypertension doit être compris, y compris une IRM et une angiographie par résonance magnétique de l'abdomen (**Tableau 3**).

Les tumeurs associées à la NF1 couvrent un éventail diversifié comprenant, sans toutefois s'y limiter, les tumeurs stromales gastro-intestinales, le cancer du sein d'apparition précoce, la leucémie, les tumeurs neuroendocriniennes et le rhabdomyosarcome.¹⁹ Les femmes atteintes de la NF1, notamment celles âgées de moins de 50 ans, courent un risque accru de cancer du sein et présentent des taux de survie beaucoup plus faibles après cinq ans de même qu'une surmortalité.²⁰ Selon les lignes directrices du National Comprehensive Cancer Network aux États-Unis, les femmes ayant reçu un diagnostic clinique de NF1 devraient subir des mammographies annuelles à partir de l'âge de 30 ans et envisager une IRM mammaire avec agent de contraste entre 30 et 50 ans.²⁰

Consultation génétique et conception

Une consultation génétique complète doit être proposée aux patients et à leur famille pour discuter des aspects tels que le mode de transmission héréditaire de la maladie (y compris le risque potentiel de récurrence chez d'autres descendants), le pronostic et l'adaptation psychosociale. Il est essentiel de discuter également de la nature évolutive de la maladie et de la variabilité de son tableau clinique. Les personnes atteintes de la NF1 qui souhaitent avoir des enfants devraient faire l'objet d'une consultation génétique avant la conception afin de comprendre les

risques héréditaires et la variabilité des manifestations de la maladie. Bien que de nombreux patients atteints de la NF1 choisissent la conception naturelle, les futurs parents doivent être éduqués sur l'éventail d'options en matière de procréation à leur disposition.

Conclusion

La NF1 se manifeste par un large éventail de caractéristiques cliniques touchant divers systèmes d'organes. La reconnaissance des signes cutanés caractéristiques et des types de tumeurs spécifiques doit inciter les cliniciens à orienter les patients vers des spécialistes de la NF1 et de ses troubles associés. Compte tenu de la grande variabilité des manifestations de la NF1 tant dans la population des patients qu'entre ces derniers, il est essentiel d'adapter les stratégies de prise en charge aux besoins de chaque personne à différents stades de la vie.

Coordonnées

Andrew Ferrier, M.D., PhD, FRCPC, FAAD
Courriel : ferrier@ualberta.ca

Divulgarion de renseignements financiers

Aucune déclaration.

Références

- Wallace MR, Marchuk DA, Andersen LB, et al. Type 1 neurofibromatosis gene: identification of a large transcript disrupted in three NF1 patients. *Science*. 1990;249:181-6.
- Uusitalo E, Leppavirta J, Koffert A, et al. Incidence and mortality of neurofibromatosis: a total population study in Finland. *J Invest Dermatol*. 2015;135:904-6.
- Easton DF, Ponder MA, Huson SM, et al. An analysis of variation in expression of neurofibromatosis (NF) type 1 (NF1): evidence for modifying genes. *Am J Hum Genet*. 1993 Aug;53(2):305-13.
- Gutmann DH, Ferner RE, Listernick RH, et al. Neurofibromatosis type 1. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Feb 23;3:17004.
- Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, et al; International Consensus Group on Neurofibromatosis Diagnostic Criteria (I-NF-DC); Huson SM, Evans DG, Plotkin SR. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med*. 2021 Aug;23(8):1506-13.
- Nunley KS, Gao F, Albers AC, et al. Predictive value of café au lait macules at initial consultation in the diagnosis of neurofibromatosis type 1. *Arch Dermatol*. 2009;145(8):883-7.
- DeBella K, Szudek J, Friedman JM. Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics*. 2000 Mar;105(3 Pt 1):608-14.
- Korf BR. Diagnostic outcome in children with multiple café au lait spots. *Pediatrics*. 1992 Dec;90(6):924-7.
- Huson SM, Harper PS, Compston DA. Von Recklinghausen neurofibromatosis. A clinical and population study in south-east Wales. *Brain*. 1988;111(Pt 6):1355-81.
- Miller DT, Freedenberg D, Schorry E, et al; Council on Genetics; American College of Medical Genetics and Genomics. Health Supervision for Children With Neurofibromatosis Type 1.

- Pediatrics*. 2019 May;143(5):e20190660.
11. Nguyen R, Dombi E, Widemann BC, et al. Growth dynamics of plexiform neurofibromas: a retrospective cohort study of 201 patients with neurofibromatosis 1. *Orphanet J Rare Dis*. 2012 Oct 4;7:75.
 12. Stewart DR, Korf BR, Nathanson KL, et al. Care of adults with neurofibromatosis type 1: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*. 2018 Jul;20(7):671-82.
 13. Ferner RE, Gutmann DH. International consensus statement on malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis. *Cancer Res*. 2002 Mar 1;62(5):1573-7.
 14. Pannu AK, Sharma N. Neurofibromatosis type 1 and disseminated malignant peripheral nerve sheath tumor. *QJM*. 2017 Sep 1;110(9):583-4.
 15. Lewis RA, Gerson LP, Axelson KA, et al. von Recklinghausen neurofibromatosis. II. Incidence of optic gliomata. *Ophthalmology*. 1984 Aug;91(8):929-35.
 16. Fisher MJ, Loguidice M, Gutmann DH, et al. Visual outcomes in children with neurofibromatosis type 1-associated optic pathway glioma following chemotherapy: a multicenter retrospective analysis. *Neuro Oncol*. 2012 Jun;14(6):790-7.
 17. Lorenzo J, Barton B, Arnold SS, et al. Developmental trajectories of young children with neurofibromatosis type 1: a longitudinal study from 21 to 40 months of age. *J Pediatr*. 2015 Apr;166(4):1006-12.e1.
 18. Pinna V, Daniele P, Calcagni G, et al. Prevalence, type, and molecular spectrum of NF1 mutations in patients with neurofibromatosis Type 1 and congenital heart disease. *Genes (Basel)*. 2019 Sep 4;10(9):675.
 19. Walker L, Thompson D, Easton D, et al. A prospective study of neurofibromatosis type 1 cancer incidence in the UK. *Br J Cancer*. 2006 Jul 17;95(2):233-8.
 20. Evans DGR, Kallionpää RA, Clementi M, et al. Breast cancer in neurofibromatosis 1: survival and risk of contralateral breast cancer in a five country cohort study. *Genet Med*. 2020 Feb;22(2):398-406. Erratum in: *Genet Med*. 2019 Oct 8; PMID: 31495828; PMCID: PMC7000349.