

PREVALÊNCIA DE ACHADOS RADIOGRÁFICOS DA NEUROFIBROMATOSE TIPO 1 – ESTUDO DE 82 CASOS

Marcos Pontes Muniz¹, João Ricardo Maltez de Almeida², Severino de Araújo Aires², Fabrício Corrêa de França², Eny Maria Goloni-Bertollo³

Resumo A neurofibromatose tipo 1 é uma das enfermidades genéticas mais comuns da espécie humana com padrão de herança autossômica dominante. As alterações radiológicas encontradas com maior frequência são: escoliose, cifose, cifoescoliose, áreas de erosão óssea, crescimento anormal do osso, pseudo-artrose, meningocele, deformidade da parede posterior dos corpos vertebrais (“scalloping”), peito escavado, lesões osteolíticas nos ossos longos e alterações do sistema nervoso central. Os autores apresentam dados estatísticos dos achados radiográficos prevalentes em 82 pacientes com neurofibromatose tipo 1 acompanhados pelo Centro de Pesquisa e Atendimento em Neurofibromatose, de São José do Rio Preto, SP, um centro multidisciplinar de estudo e tratamento dos portadores da doença.

Unitermos: Neurofibromatose. Neurofibromatose tipo 1. Radiologia. Facomatose.

Abstract Prevalence of radiological findings in neurofibromatosis type 1 – a study of 82 patients. Neurofibromatosis type 1 is one of the most common genetic diseases with autosomic dominant inheritance pattern in humans. The main radiological findings are: scoliosis, kyphoscoliosis, bone erosions, abnormal osseous growth, pseudarthrosis, meningeal cysts, deformity of the posterior wall of the vertebral bodies (“scalloping”), *pectus excavatum*, osteolytic lesions in the long bones and central nervous system abnormalities. The authors present the statistical data from the analysis of the radiological findings in 82 patients with neurofibromatosis type 1 attending the “Centro de Pesquisa e Atendimento em Neurofibromatose”, in São José do Rio Preto, SP, Brazil, a multidisciplinary center for the study and treatment of neurofibromatosis. *Key words:* Neurofibromatosis. Neurofibromatosis type 1. Radiology. Phacomatosis.

INTRODUÇÃO

A neurofibromatose tipo 1 (NF1), descrita classicamente por Friedrich Daniel von Recklinghausen, em 1882, é uma das entidades genéticas com padrão de herança autossômica dominante mais frequentes na espécie humana. Sua incidência estimada é de um caso para cada 3.000 pessoas, sem predileção de sexo ou raça⁽¹⁻⁴⁾. A NF1 apresenta manifestações clínicas variadas, o que pode dificultar seu diagnóstico, tratamento e aconselhamento genético adequados.

As principais características clínicas da doença são as manchas café-com-leite, neurofibromas e nódulos de Lisch. As

manchas café-com-leite aparecem em cerca de 95% dos pacientes e geralmente são congênitas, apresentando diversos tamanhos e distribuindo-se por toda a superfície corporal^(1,2,4,5). Os neurofibromas são tumores displásicos, de textura amolecida, derivados das células de Schwann. Estes tumores podem variar de milímetros até vários centímetros, ser sésseis ou pediculados e acompanhar, em alguns casos, todo o trajeto de um nervo, atingindo grandes extensões, quando então são denominados de neurofibromas plexiformes^(1,2,5,6). Os nódulos de Lisch são lesões hamartomatosas assintomáticas, caracteristicamente bilaterais e bem definidas, que consistem em elevações gelatinosas da superfície da íris, de formato arredondado, sendo que alguns são translúcidos, enquanto outros são amarelados ou marrons. Estas lesões foram descritas por Lisch, em 1937, e quando múltiplas, são exclusivas da entidade⁽⁷⁻¹⁰⁾.

As anormalidades ósseas encontradas na NF1 têm recebido crescente atenção e devem ser reconhecidas pelo radiologista, já que algumas são características da doença e outras sugerem fortemente seu diagnóstico^(11,12). Dentre as anormalidades es-

queléticas, as mais frequentes são observadas na coluna. As principais alterações são: escoliose, cifose, cifoescoliose, distúrbios do crescimento, pseudo-artrose dos ossos longos, displasia da asa do esfenóide, proliferação óssea subperiosteal, deformidade da parede posterior dos corpos vertebrais (“scalloping”) e meningocele intratorácica⁽¹¹⁻¹⁴⁾. O sistema esquelético é acometido de maneira direta, através de displasia mesodérmica, ou indiretamente, por complicações secundárias (compressões por tumores, como os neurofibromas, e por meningocelos)⁽¹²⁻¹⁴⁾. O surgimento das manifestações esqueléticas da NF1 pode preceder o aparecimento de lesões tumorais, daí a importância de se conhecer a história familiar do paciente, investigar a presença de manchas café-com-leite e outros sinais clínicos, além de realizar estudos apropriados pelos métodos de imagem^(11,14-16).

MATERIAL E MÉTODOS

Foram pesquisados os exames radiográficos de 82 pacientes com NF1 atendidos no Serviço de Radiologia do Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São

1. Docente do Serviço de Radiologia do Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (Famerp), São José do Rio Preto, SP.

2. Médicos Residentes do Serviço de Radiologia do Hospital de Base da Famerp.

3. Docente do Serviço de Genética do Hospital de Base da Famerp.

Endereço para correspondência: Dr. João Ricardo Maltez de Almeida. Rua Coronel Spínola de Castro, 4900, apto. 144, Vila Imperial. São José do Rio Preto, SP, 15015-500. E-mail: jrrad@terra.com.br

Recebido para publicação em 10/10/2001. Aceito, após revisão, em 30/11/2001.

José do Rio Preto, SP, com idades que variavam de dois a 72 anos (média de 33,1 anos e desvio padrão de 18,2 anos). Quarenta e seis pacientes eram do sexo feminino (56,1%) e 36 eram do sexo masculino (43,9%). Os indivíduos estudados pertenciam a 60 famílias não relacionadas entre si e eram acompanhados pelo Centro de Pesquisa e Atendimento em Neurofibromatose (Cepan), um serviço multidisciplinar para atendimento de indivíduos portadores da doença.

Os exames radiológicos selecionados consistiam em radiografias simples, em duas incidências perpendiculares entre si, das seguintes estruturas: crânio, tórax, coluna vertebral e membros superiores e inferiores. Estudos mais específicos para mãos, punhos, tornozelos, pés e bacia não foram utilizados, já que estes não são sítios caracteristicamente acometidos pela doença, fugindo do espectro das alterações estudadas. Dos 82 pacientes envolvidos, apenas 50 (61%) apresentavam radiografias de todas as estruturas avaliadas no presente trabalho (Tabela 1). Os dados de exame físico foram obtidos do prontuário médico e de consultas com alguns dos indivíduos selecionados para o estudo.

RESULTADOS

Quanto aos sinais clínicos, constatou-se que quase todos os pacientes examinados portavam manchas café-com-leite, sendo que a maioria tinha neurofibromas (Figura 1) e sardas axilares (Tabela 2).

Os achados observados em radiografias de tórax estão apresentados na Tabela 3. Dos 75 pacientes estudados, 26 (34,7%) apresentavam alterações, sendo que seis pacientes (8%) tiveram mais de uma alteração. As erosões dos arcos costais foram as anomalias mais prevalentes (20%). Dos quatro pacientes (5,3%) que apresentaram massa mediastinal à radiografia de tórax, um submeteu-se a mielotomografia, que diagnosticou mielomeningocele intratorácica. Outros dois foram submetidos a tomografia computadorizada (TC) do tórax, que revelou massa sólida no mediastino posterior, cujo aspecto era sugestivo de neurofibroma. A transparência pulmonar alterada de dois dos pacientes (2,7%) foi considerada como ocasional, já que um

Tabela 1 Número de exames radiográficos realizados.

Radiografias	Nº de pacientes	Frequência (%)
Tórax + coluna vertebral + crânio + membros superiores e inferiores	50	61
Tórax + coluna vertebral + crânio	9	11
Tórax + coluna vertebral + membros superiores e inferiores	3	3,7
Tórax + coluna vertebral	8	9,8
Tórax + crânio	1	1,2
Tórax	4	4,9
Coluna vertebral + crânio + membros superiores e inferiores	2	2,4
Coluna vertebral	1	1,2
Coluna vertebral + crânio	2	2,4
Crânio	2	2,4

Tabela 2 Frequência dos principais sinais clínicos investigados*.

Sinais clínicos	Total de pacientes estudados	Nº de pacientes acometidos	Frequência (%)
Manchas café-com-leite	80	78	97,5
Neurofibroma	79	62	78,5
Sardas axilares/inguinais	79	62	78,5
Nódulos de Lisch	70	54	77,1
Neurofibroma plexiforme	77	19	24,7

* Dentre os 82 pacientes envolvidos no trabalho, alguns não apresentavam relatório completo do exame físico, sendo excluídos da estatística específica para o sinal estudado.

Tabela 3 Alterações observadas em radiografias de tórax de 75 pacientes.

Alterações	Nº de pacientes	Frequência (%)
Peito escavado	9	12
Alterações em arcos costais	15	20
Massa mediastinal	4	5,3
Massa de partes moles	5	6,7
Transparência alterada	2	2,7
Deformidade da caixa torácica (cifoescoliose)	6	8

deles apresentava opacidades laminares características de atelectasias subsegmentares e o segundo era portador de alterações residuais da tuberculose.

A coluna vertebral foi estudada em 75 indivíduos, dos quais 54 (72%) portavam deformidades. A escoliose foi a mais encontrada (37,3%), seguida por “scalloping” e espinha bífida, ambas atingindo 20% (Tabela 4).

Os achados radiológicos dos exames de membros superiores e inferiores, realizados em 55 pacientes, estão apresentados na Tabela 5. Foram encontradas anomalias em 21 indivíduos (38,2%). As alterações corticais foram as mais identificadas (18,2%), seguidas pelas lesões intra-ósseas radio-transparentes (12,7%).

De 66 pacientes portadores de NF1 e que foram investigados por meio de radiografias de crânio, apenas oito (12,1%) apre-

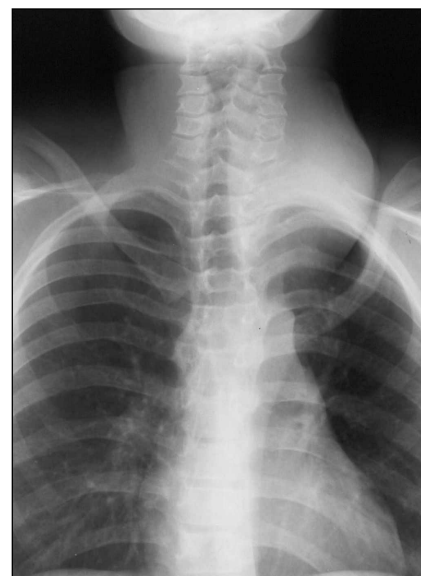


Figura 1. Radiografia de tórax em pósterio-anterior demonstrando massa de tecidos moles na região cervical à esquerda.

sentaram alterações. Observaram-se calcificações intracranianas de aspecto puntiforme em quatro pacientes (6,1%), deformidade mandibular também em quatro pacientes (6,1%) e anomalia dos forames óticos em somente um (1,5%). A ortopantomografia da mandíbula foi realizada em um caso e demonstrou, no ramo ascendente esquerdo, presença de lesão osteolítica, arredondada, bem definida, com fina esclerose marginal, sugestiva de representar neurofibroma intra-ósseo.

DISCUSSÃO

A heterogeneidade genética e a expressividade altamente variável dos sinais clínicos da NF1 têm dificultado seu diagnóstico seguro. A prevalência dos achados de exame físico exposta no presente trabalho corrobora os dados encontrados na literatura^(1,7,14,15). Entretanto, nem sempre a apresentação dos sinais físicos é característica. Assim, a observação das alterações radiográficas é importante para o reconhecimento da doença (algumas constituem critérios diagnósticos), além de fornecer dados sobre possíveis complicações.

Avaliação do tórax

Entre as alterações encontradas no estudo das radiografias de tórax, as erosões dos arcos costais foram as mais prevalentes (20%). A anomalia pode ocorrer por um defeito primário na formação óssea ou ser conseqüente ao efeito erosivo de um neurofibroma intercostal^(11,17). O aspecto “em fita torcida” é relatado com frequência^(11,12,14) (Figura 2). Na literatura pesquisada não foi encontrada a incidência com que a erosão e as alterações do trabeculado ósseo dos arcos costais são observadas.

O peito escavado consiste em uma deformidade que atinge a porção inferior do esterno, em extensão e profundidade variáveis, e com etiologia ainda não claramente estabelecida. Na nossa casuística, este aspecto foi observado em nove pacientes (12%). A alteração pode causar sintomas clínicos como respiração paradoxal ou dor tipo angina^(18,19). O achado é relatado com frequência que varia de 31% a 50%⁽¹⁹⁾ no exame físico.

As massas mediastinais associadas com a NF1 podem ser causadas por neurofibro-

Tabela 4 Alterações observadas em radiografias de coluna vertebral de 75 pacientes.

Alterações	Nº de pacientes	Frequência (%)
Escoliose	28	37,3
Cifose	7	9,3
Cifoescoliose	6	8,0
Erosão da parede posterior do corpo vertebral	15	20,0
Erosão da parede anterior do corpo vertebral	13	17,3
Aumento do forame de conjugação	12	16,0
Massa mediastinal	4	5,3
Osteofitose	12	16,0
Acunhamento do corpo vertebral	4	5,3
Redução do espaço intervertebral	6	8,0
Sacralização da apófise transversa de L5	2	2,7
Espinha bífida	15	20,0
Vértebra de transição	1	1,3
Espondilolistese	3	4,0
Vértebra em nimbus	1	1,3
Destrução da apófise transversa	4	5,3
Afilamento dos pedículos	6	8,0
Hemivértebra	2	2,7

Tabela 5 Alterações observadas em radiografias de membros superiores e inferiores de 55 pacientes.

Alterações	Nº de pacientes	Frequência (%)
Arqueamento	1	1,8
Lesões radiotransparentes	7	12,7
Defeitos da cortical óssea	10	18,2
Aumento de partes moles	5	9,1
Distúrbios do crescimento	2	3,6
Alteração do trabeculado ósseo	1	1,8
Artrose do joelho	2	3,6
Rótula bipartida	1	1,8

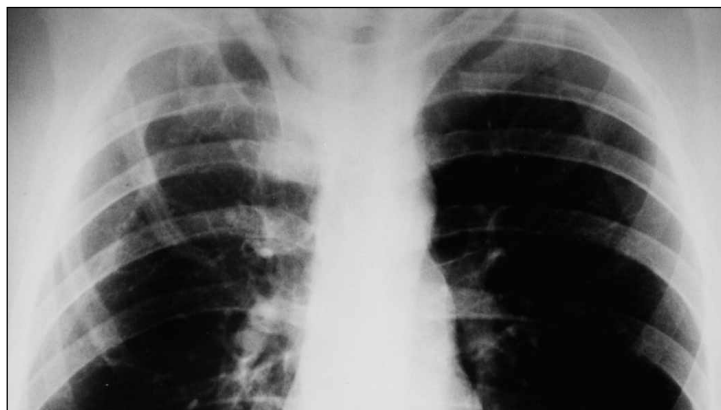


Figura 2. Deformidade “em fita torcida” dos arcos costais superiores à direita. Quando associada a cifose, reforça o diagnóstico de NF1. Isoladamente, porém, não é citada como achado característico da doença.

mas que se originam das raízes nervosas medulares ou meningoceles intratorácicas^(14,20). A radiografia simples de tórax não é suficiente para fazer a distinção entre as duas alterações, sendo necessários estudos por técnicas mais avançadas como a TC ou a ressonância magnética (RM). Encontra-

mos alargamento mediastinal em quatro pacientes (5,3%). Em um dos casos foi comprovada a existência de meningocele intratorácica (Figura 3).

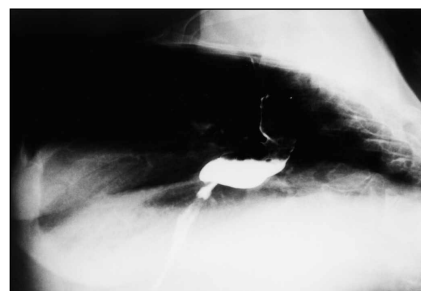
Apesar de as alterações da transparência pulmonar encontradas no presente estudo terem sido julgadas como ocasionais,



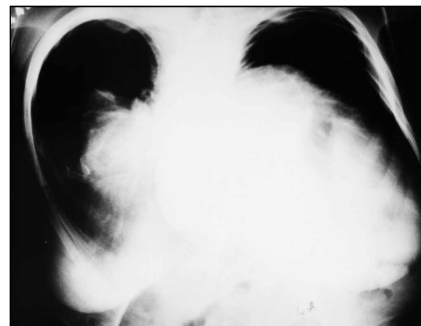
Figura 3. Mielomeningocele intratorácica. Paciente com NF1 em pesquisa de tuberculose pulmonar apresentava, além de lesão parenquimatosa irregular no ápice pulmonar direito, massa arredondada e bem definida que ocupava o terço superior do hemitórax esquerdo. Uma mielotomografia revelou que a massa tratava-se de mielomeningocele intratorácica.



Figura 4. Cifoescoliose pronunciada envolvendo a região torácica.



A



B

Figura 5. Radiografias de tórax em perfil (A) e pós-tero-anterior (B) demonstram as dificuldades na avaliação da área cardíaca, em função da acentuada deformidade torácica.

é sabido que a NF1 associa-se com a fibrose pulmonar, ainda que a sua patogênese permaneça obscura^(17,21). A insuficiência respiratória crônica e episódios repetidos de pneumotórax espontâneo têm sido reconhecidos como complicações da neurofibromatose⁽¹⁹⁾.

Avaliação da coluna vertebral

Os desvios da curvatura (Figuras 4 e 5) da coluna classicamente compõem o grupo das alterações mais frequentes da NF1^(11-14,16), fato concordante com a estatística observada na presente amostra. Alguns autores consideram a escoliose como o tipo de desvio mais encontrado em associação com a doença, sendo que se observa acometimento mais freqüente da coluna tóraco-lombar^(1,13,22). A cifose tem como característica o fato de atingir um segmento curto, de poucos corpos vertebrais, formando uma curvatura angulada^(11,14).

A erosão na parede posterior dos corpos vertebrais (“scalloping”) (Figura 6) pode ser causada por ectasia dural secundária a um defeito displásico da dura-máter ou por um neurofibroma da raiz nervosa adjacen-

te⁽²³⁻²⁵⁾. O defeito pode envolver apenas um ou dois corpos, sendo que habitualmente atinge extenso segmento da coluna. Em alguns casos pode ser observada associação com alargamento dos forames de conjugação, o qual pode ser encontrado em qualquer altura da coluna vertebral^(14,20,24).

Outras alterações polimorfas da coluna vertebral encontradas na população geral, tais como espinha bífida, vértebra de transição, sacralização da apófise transversa de L5 e espondilolistese, entre outras, também têm sido associadas com a NF1 (ainda que não sejam características da doença), já que podem ser manifestações de displasia mesodérmica da desordem genética^(11,13).

Avaliação dos membros

As lesões ósseas radiotransparentes (que costumavam ser chamadas de lesões císticas) podem apresentar-se como áreas de erosão cortical ou como alterações intra-ósseas^(11,14) (Figura 7). Os neurofibromas têm sido associados com este tipo de lesão, seja por seu efeito de compressão da cortical óssea, seja pela possibilidade de invasão da medular⁽¹⁴⁾ (Figuras 8 e 9). A



Figura 6. Radiografia em perfil da coluna torácica mostra “scalloping” anterior e posterior em diversos corpos vertebrais torácicos (setas).

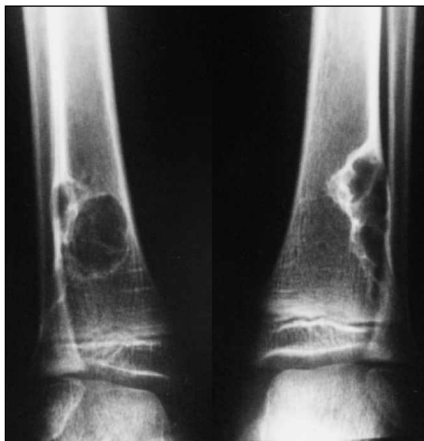


Figura 7. Lesões radiotransparentes, com bordas escleróticas, semelhantes a fibromas não-ossificantes. Tais imagens podem também ser produzidas por compressão extrínseca de tumoração de partes moles.

aparência radiográfica pode ser similar àquela do defeito fibroso cortical/fibroma não-ossificante.

A frequência de pseudo-artrose na população é de 1:250.000 nascimentos. Cinquenta a 90% dos casos são associados com a NF1^(26,27). O arqueamento clássico da doença é aquele em que a perna (tíbia/fíbula) do paciente curva-se anteriormente^(11,14,27). Considerada um achado relativamente raro, com incidência de aproximadamente 3% em portadores de NF1^(1,28), a pseudo-artrose não foi identificada no presente trabalho.

A disfunção do crescimento pode estar associada tanto à hipotrofia de um membro, ocasionada pela obstrução dos canais de Havers, como à hipertrofia óssea, quando o neurofibroma acarreta aumento da vascularização local para nutrir o maior volume de partes moles^(11,14,16,28) (Figura 10). As irregularidades ósseas, na maioria das vezes, acompanham a disfunção.

Outras alterações sem associação direta com a NF1, como a rótula bipartida, mudanças do trabeculado ósseo e sinais de artrose do joelho, também foram observadas no trabalho. Não foram encontradas, na literatura, correlações sistemáticas entre essas alterações e a NF1.

Avaliação do crânio

Os gliomas óticos são os tumores do sistema nervoso central mais encontrados na NF1^(29,30). Porém, devem ser estudados adequadamente pelas técnicas de TC e RM.



Figura 8. Irregularidade cortical da porção proximal do rádio e distal do úmero determinada por aumento de partes moles adjacentes, posteriormente estudada por tomografia computadorizada.



Figura 9. Alteração cortical e arqueamento da tíbia e fíbula distais, provavelmente determinados por compressão de tecido neurofibromatoso adjacente.



Figura 10. Aumento de partes moles determinado por neurofibroma plexiforme da coxa esquerda, cursando com hipertrofia óssea do fêmur ipsilateral.

As radiografias simples mostram apenas um sinal indireto, que consiste no alargamento do forame ótico no lado afetado.

As alterações ósseas cranianas clássicas descritas na literatura^(1,11,14,31) — displasia da asa do esfenóide, lesão óssea radiotrans-

parente próxima à sutura lambdóide, alargamento mandibular e foraminal — não foram observadas no presente estudo (Figura 11). Talvez, com métodos de imagem mais avançados, lesões ainda incipientes pudessem ter sido evidenciadas.



Figura 11. Alterações das marcas ósseas pela displasia do esfenóide à esquerda, conferindo o aspecto de “órbita vazia”. O paciente foi examinado após a conclusão do trabalho, não sendo incluído na casuística apresentada.

CONCLUSÃO

Os exames radiográficos em duas incidências dos grandes grupos ósseos (considerados, neste trabalho, como padrão inicial para avaliação por métodos de imagem dos indivíduos portadores de NF1) configuram método básico, seguro e de baixo custo para a investigação primária do paciente. A alta incidência de achados à radiologia convencional — 68,5% dos casos aqui reportados — é um dado inequívoco que deve ser levado em consideração.

O profissional da área de imagem deve fazer um intercâmbio de informações com os demais médicos que integram a equipe, visando ao melhor acompanhamento dos

pacientes. Assim, o diagnóstico será feito de forma mais rápida e precisa, e estudos mais específicos poderão ser indicados com propriedade quando da suspeita de complicações decorrentes da doença.

REFERÊNCIAS

- Riccardi VM, Lewis RA. Penetrance of von Recklinghausen neurofibromatosis: a distinction between predecessors and descendants. *Am J Hum Genet* 1988;42:284–9.
- Riccardi VM. Von Recklinghausen neurofibromatosis. *N Engl J Med* 1981;305:1617–27.
- Riccardi VM. Neurofibromatosis: an overview and new directions in clinical investigations. *Adv Neurol* 1981;29:1–9.
- Huson SM. Recent developments in the diagnosis and management of neurofibromatosis. *Arch Dis Child* 1989;64:745–9.
- Dunn DW. Neurofibromatosis in childhood. *Curr Probl Pediatr* 1987;17:445–97.
- Aloi FG, Massobrio R. Solitary plexiform neurofibroma. *Dermatologica* 1989;179:84–6.
- Lewis RA, Riccardi VM. Von Recklinghausen neurofibromatosis. Incidence of iris hamartomata. *Ophthalmology* 1981;88:348–54.
- Perry HD, Font RL. Iris nodules in von Recklinghausen's neurofibromatosis. Electron microscopic confirmation of their melanocytic origin. *Arch Ophthalmol* 1982;100:1635–40.
- Brownstein S, Little JM. Ocular neurofibromatosis. *Ophthalmology* 1983;90:1595–9.
- Lubs MLE, Bauer MS, Formas ME, Djokic B. Lisch nodules in neurofibromatosis type 1. *N Engl J Med* 1991;324:1264–6.
- Hunt JC, Pugh DG. Skeletal lesions in neurofibromatosis. *Radiology* 1961;76:1–20.
- Pitt MJ, Mosher JF, Edeiken J. Abnormal periosteum and bone in neurofibromatosis. *Radiology* 1972;103:143–6.
- Laws JW, Pallis C. Spinal deformities in neurofibromatosis. *J Bone Joint Surg* 1963;45:674–82.
- Feldman F. Tuberous sclerosis, neurofibromatosis and fibrous dysplasia. In: Resnick D, ed. *Diagnosis of bone and joint disorders*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1995:4361–79.
- Huson SM. Neurofibromatosis 1: a clinical and genetic overview. In: Huson SM, Hughes RAC, eds. *The neurofibromatosis: a pathogenetic and clinical overview*. New York: Chapman & Hall, 1994:160–202.
- Crawford AH Jr, Bagamery N. Osseous manifestations of neurofibromatosis in childhood. *J Pediatr Orthop* 1986;6:72–88.
- Saddy DM, Barros DMD, Freitas GEP, et al. Neurofibromatose: (VI) aparelhos cardiovascular, digestivo e geniturinário. *An Bras Dermatol* 1986;61:183–9.
- Guller B, Hable K. Cardiac findings in *pectus excavatum* in children: review and differential diagnosis. *Chest* 1974;66:165–71.
- Riccardi VM. Neurofibromatosis: clinical heterogeneity. *Curr Probl Cancer* 1982;7:1–34.
- Gripp KW, Scott CI Jr, Hughes HE, et al. Lateral meningocele syndrome: three new patients and review of the literature. *Am J Med Genet* 1997;70:229–39.
- Patchefsky AS, Atkinson WG, Hoch WS, Gordon G, Lipshitz HI. Interstitial pulmonary fibrosis and von Recklinghausen's disease. An ultrastructural and immunofluorescent study. *Chest* 1973;64:459–64.
- Calvert PT, Edgar MA, Webb PJ. Scoliosis in neurofibromatosis. The natural history with and without operation. *J Bone Joint Surg Br* 1989;71:246–51.
- Hard G, Payne EE. Scalping of the vertebral bodies in von Recklinghausen's disease of the nervous system (neurofibromatosis). *J Neurol* 1962;25:345–51.
- Salerno NR, Edeiken J. Vertebral scalping in neurofibromatosis. *Radiology* 1970;97:509–10.
- Klatte EC, Franken EA, Smith JA. The radiographic spectrum in neurofibromatosis. *Semin Roentgenol* 1976;11:17–33.
- Boero S, Catagni M, Donzelli O, Facchini R, Frediani PV. Congenital pseudoarthrosis of the tibia associated with neurofibromatosis – 1: treatment with Ilizarov's device. *J Pediatr Orthop* 1997;17:675–84.
- Karol LA, Haideri NF, Halliday SE, Smitherman TB, Johnston CE II. Gait analysis and muscle strength in children with congenital pseudoarthrosis of the tibia: the effect of treatment. *J Pediatr Orthop* 1998;18:381–6.
- Fairbank J. Orthopedic manifestations of neurofibromatosis. In: Huson SM, Hughes RAC, eds. *The neurofibromatosis: a pathogenetic and clinical overview*. New York: Chapman & Hall, 1994:275–304.
- Listernick R, Charrow J, Greenwald MJ, Esterly NB. Optic gliomas in children with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr* 1989;114:788–92.
- Lewis RA, Gerson LP, Axelson KA, Riccardi VM, Whitford RP. Von Recklinghausen neurofibromatosis. II. Incidence of optic gliomata. *Ophthalmology* 1984;91:929–35.
- Handa J, Koyama T, Shimizu Y, Yoneda S. Skull defect involving the lambdoid suture in neurofibromatosis. *Surg Neurol* 1975;3:119–21.