

MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS NA NEUROFIBROMATOSE DO TIPO 1: O ESTADO DA ARTE

NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS IN NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1: THE STATE OF THE ART

Tomaselli, C. L.B.¹, Müller, S.¹

¹ Hospital Infantil Dr. Jeser Amarante Faria.

Autor correspondente: Ciro Laerte Beppler Tomaselli
Contato: Rua Araranguá, 554, América, Joinville, Santa Catarina, Brasil.
CEP: 89204-310. E-mail: ciro.laerte@gmail.com

Histórico | Submissão: 07/10/2025; Revisões: 13/10/2025; Aprovação: 15/10/2025.

Resumo

A neurofibromatose tipo 1 (NF1) é uma doença genética autossômica dominante, causada por mutações no gene *NF1*, que codifica a neurofibromina, proteína reguladora da via Ras. Trata-se de uma condição multissistêmica e neurocutânea, caracterizada por manifestações cutâneas, ósseas e, principalmente, neurológicas, que determinam grande parte da morbidade e do impacto sobre o desenvolvimento infantil. Esta revisão de escopo teve como objetivo mapear as evidências científicas disponíveis sobre as manifestações neurológicas em crianças e adolescentes com NF1, descrevendo sua frequência, características e implicações clínicas. O estudo foi conduzido conforme as diretrizes metodológicas do Joanna Briggs Institute (JBI) e as recomendações PRISMA-ScR, utilizando o arcabouço PCC (População, Conceito e Contexto). Foram pesquisadas as bases MEDLINE, Embase, Scopus, LILACS e SciELO, sem restrição temporal, incluindo publicações em português, inglês e espanhol. Após triagem e leitura crítica, 11 estudos preencheram os critérios de inclusão e foram analisados quanto aos achados clínicos e de imagem. Os resultados demonstraram que as manifestações neurológicas são altamente prevalentes na NF1 pediátrica, abrangendo desde déficits cognitivos e comportamentais até achados estruturais como lesões hiperintensas em T2, macrocefalia e gliomas ópticos. O fenótipo mostrou-se mais grave em portadores de microdeleções NF1 e mais brando nas formas mosaicas. Conclui-se que a NF1 na infância constitui uma condição neurológica e neurodesenvolvimental complexa, exigindo avaliação multidisciplinar precoce e acompanhamento longitudinal. Esta revisão fornece uma síntese abrangente do estado atual do conhecimento, destacando a necessidade de padronização diagnóstica e de estudos prospectivos que integrem aspectos clínicos, genéticos e cognitivos. Palavras-chave: neurofibromatose tipo 1; manifestações neurológicas; pediatria.

Abstract

Neurofibromatosis type 1 (NF1) is an autosomal dominant genetic disorder caused by mutations in the *NF1* gene, which encodes neurofibromin, a protein that regulates the Ras signalling pathway. It is a multisystem and neurocutaneous condition characterized by cutaneous, skeletal, and, most notably, neurological manifestations, which largely determine morbidity and developmental impact during childhood. This scoping review aimed to map the available scientific evidence on neurological manifestations in children and adolescents with NF1, describing their frequency, characteristics, and clinical implications. The study was conducted according to the methodological guidelines of the Joanna Briggs Institute (JBI) and the PRISMA-ScR recommendations, using the PCC framework (Population, Concept, Context). Searches were performed in the MEDLINE, Embase, Scopus, LILACS, and SciELO databases, with no time restriction, and included publications in Portuguese, English, and Spanish. After screening and critical reading, eleven studies met the inclusion criteria and were analysed regarding clinical and

imaging findings. The results showed that neurological manifestations are highly prevalent in paediatric NF1, ranging from cognitive and behavioural deficits to structural findings such as T2 hyperintensities, macrocephaly, and optic gliomas. The phenotype was more severe in patients with NF1 microdeletions and milder in mosaic forms. In conclusion, NF1 in childhood constitutes a complex neurological and neurodevelopmental condition requiring early multidisciplinary evaluation and longitudinal follow-up. This review provides a comprehensive synthesis of the current state of knowledge and highlights the need for diagnostic standardization and prospective studies integrating clinical, genetic, and cognitive aspects.

Keywords: neurofibromatosis type 1; neurological manifestations; pediatrics.

Introdução

A neurofibromatose tipo 1 (NF1), também conhecida como doença de Von Recklinghausen, é uma das síndromes genéticas mais comuns que afetam o ser humano, pertencente ao grupo das síndromes neurocutâneas ou facomatoses. É causada por mutações no gene *NF1*, localizado no cromossomo 17q11.2, responsável pela codificação da neurofibromina, uma proteína com função de supressão tumoral que regula negativamente a via de sinalização do Ras. A perda da função dessa proteína resulta em hiperproliferação celular e predisposição ao desenvolvimento de múltiplos tumores benignos e malignos, além de diversas anormalidades no desenvolvimento neural, ósseo e cutâneo¹².

A herança é autossômica dominante, com penetrância completa, embora a expressividade clínica seja altamente variável, mesmo entre membros de uma mesma família. Estima-se que cerca de 50% dos casos ocorram de forma esporádica, devido a mutações *de novo*. A prevalência global é de aproximadamente 1 caso para cada 2.500 a 3.000 nascidos vivos, o que a torna a doença genética monogênica mais comum na prática clínica pediátrica. No Brasil, a prevalência é semelhante à observada em outros países, embora faltem estudos epidemiológicos amplos e padronizados que contemplem a diversidade populacional do país^{12,3}.

A NF1 é uma condição multissistêmica, com manifestações que envolvem principalmente a pele, o

sistema nervoso, o esqueleto e o sistema ocular. As manifestações cutâneas, como as manchas café-com-leite, efélides axilares e inguinais e neurofibromas, são os primeiros sinais clínicos a surgir, geralmente nos primeiros anos de vida. No entanto, é o acometimento neurológico que frequentemente determina a gravidade e o prognóstico do paciente, interferindo de forma direta no desenvolvimento neuropsicomotor, aprendizado escolar, comportamento e qualidade de vida².

O reconhecimento precoce da NF1 é de extrema importância, não apenas para o diagnóstico e aconselhamento genético, mas também para o acompanhamento longitudinal e prevenção de complicações neurológicas e oncológicas. A variabilidade fenotípica torna o diagnóstico clínico um desafio, exigindo acompanhamento multiprofissional, especialmente durante a infância, quando o desenvolvimento neurológico está em curso e as manifestações podem se intensificar ou se modificar com o tempo. Assim, compreender a amplitude e a frequência das manifestações neurológicas é essencial para orientar o manejo clínico, o monitoramento e a implementação de intervenções terapêuticas e educacionais adequadas^{1,3,4,5}.

O envolvimento neurológico na NF1 é amplo e diversificado, podendo afetar o sistema nervoso central (SNC), o sistema nervoso periférico (SNP) e o desenvolvimento cognitivo e comportamental. As manifestações variam desde alterações sutis de

aprendizado até tumores intracranianos de grandes proporções^{4,5,6}.

A diversidade de manifestações neurológicas observadas na NF1 demonstra o caráter multifacetado e progressivo da doença. O impacto sobre o desenvolvimento infantil é profundo, abrangendo aspectos neurológicos, cognitivos e comportamentais, que exigem vigilância constante. Por isso, mapear as evidências existentes sobre essas manifestações, especialmente na população pediátrica, é fundamental para aprimorar o diagnóstico precoce, o acompanhamento clínico e a formulação de estratégias terapêuticas e educacionais que visem melhorar a qualidade de vida dos pacientes e suas famílias^{3,7,8}.

Apesar de sua relevância clínica, a literatura brasileira sobre manifestações neurológicas na NF1 pediátrica é escassa, fragmentada e, em grande parte, composta por estudos com amostras pequenas ou de caráter descritivo isolado. Essa carência de revisões abrangentes que sistematizem o conhecimento disponível dificulta a compreensão global do perfil neurológico desses pacientes e limita a capacidade de profissionais e instituições de saúde de estruturarem protocolos de acompanhamento mais consistentes.

Uma revisão de escopo apresenta-se como o método mais adequado para essa finalidade, pois permite mapear de forma sistemática e abrangente o corpo de evidências disponível, independentemente do delineamento dos estudos incluídos.

Diferentemente das revisões sistemáticas tradicionais, esse tipo de estudo é particularmente útil para explorar a extensão, a natureza e os limites do conhecimento existente, fornecendo uma base sólida para futuras pesquisas clínicas e epidemiológicas. Apesar das evidências científicas disponíveis acerca das manifestações neurológicas em crianças e adolescentes com NF1; identificar as principais manifestações neurológicas descritas na literatura em pacientes pediátricos com diagnóstico de NF1; e analisar as lacunas de conhecimento e tendências de pesquisa sobre o acometimento neurológico na NF1 são os objetivos deste trabalho.

Métodos

Trata-se de uma revisão de escopo conduzida conforme a metodologia proposta pelo Joanna Briggs Institute (JBI) para *scoping reviews*. A elaboração do protocolo e a condução da revisão seguiram as recomendações da extensão PRISMA para revisões de escopo (PRISMA-ScR), conforme descrito por Tricco et al. (2018)⁹, a fim de garantir transparência, sistematização e reprodutibilidade metodológica em todas as etapas do processo.

Estrutura da questão de pesquisa

A pergunta norteadora da revisão foi construída com base no arcabouço PCC (População, Conceito, Contexto), conforme preconizado pelo JBI para esse tipo de estudo.

- População (P): crianças e adolescentes diagnosticados com NF1;
- Conceito (C): manifestações neurológicas associadas à NF1, incluindo acometimentos estruturais, funcionais, cognitivos e comportamentais;
- Contexto (C): estudos clínicos, observacionais ou de revisão realizados em ambiente hospitalar, ambulatorial ou acadêmico, sem restrição geográfica.

A partir dessa estrutura, a pergunta de pesquisa foi formulada como: "Quais são as manifestações neurológicas descritas em crianças e adolescentes com NF1 na literatura científica?"

Fontes de informação e estratégia de busca

A busca foi conduzida nas seguintes bases de dados eletrônicas: MEDLINE (via PubMed), Embase, Scopus, LILACS e SciELO, abrangendo a literatura publicada sem restrição de data inicial até a data da extração final, e limitada aos idiomas português, inglês e espanhol.

As estratégias de busca foram desenvolvidas com o apoio de descritores controlados e termos livres, utilizando as terminologias MeSH, DeCS e Emtree, adaptadas às especificidades de cada base.

Adicionalmente, foi realizada busca manual nas listas de referências dos estudos incluídos, bem como em literatura cinzenta, como teses e dissertações disponíveis em bases como a Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (BDTD).

Crerios de elegibilidade

Foram incluídos estudos que atenderam aos seguintes critérios:

- Tipo de estudo: estudos primários de delineamento observacional (transversal, coorte, caso-controle), revisões de literatura, estudos de caso e séries de casos;
- População: pacientes pediátricos (0 a 18 anos) diagnosticados com NF1, segundo critérios clínicos ou genéticos reconhecidos (NIH ou atualizações equivalentes);
- Tema: descrição, caracterização ou análise de manifestações neurológicas associadas à NF1.

Foram excluídos estudos exclusivamente com adultos, revisões narrativas sem foco neurológico, artigos sem texto completo disponível e relatos puramente genéticos sem correlação clínica.

Processo de seleção dos estudos

A seleção dos estudos foi conduzida em duas etapas. Na primeira, títulos e resumos foram triados de forma independente por dois revisores, para avaliar a elegibilidade conforme os critérios predefinidos. Na segunda etapa, os textos completos dos estudos potencialmente relevantes foram analisados para confirmação da inclusão. Divergências entre revisores foram resolvidas por consenso ou por um terceiro revisor.

A triagem foi realizada com auxílio da plataforma Rayyan que possibilita organização e cegamento parcial entre os avaliadores.

Extração e análise dos dados

A extração dos dados foi conduzida por meio de um formulário padronizado, elaborado pelos pesquisadores e testado previamente. Foram coletadas as seguintes informações:

- Dados bibliográficos: autor, ano de publicação, país de origem;
- Características metodológicas: delineamento do estudo, tamanho e perfil da amostra;
- Descrição clínica: tipo e frequência das manifestações neurológicas, achados de imagem, desempenho cognitivo e comportamental, presença de comorbidades;
- Principais resultados e conclusões.

Apresentação dos resultados

Os resultados estão organizados em quadros e tabelas resumidas, com informações sobre a distribuição dos estudos, características populacionais e tipos de manifestações descritas. Apresenta-se uma síntese narrativa das evidências, complementada por mapas visuais e gráficos que representem as lacunas do conhecimento identificadas. A etapa final inclui o fluxograma PRISMA-ScR, demonstrando o número de registros identificados, triados, incluídos e excluídos, bem como os motivos de exclusão em cada fase.

Resultados

A busca de alta sensibilidade nas bases de dados eletrônicas resultou na identificação de 253 registros. Não foram encontrados registros provenientes de

organizações ou de pesquisas por citação. Após a consolidação de todas as fontes, um total de 21 registros duplicados foi identificado e excluído. Dessa forma, 232 estudos únicos permaneceram para a fase de triagem inicial, com avaliação de títulos e resumos. Nessa etapa, 201 estudos foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade estabelecidos, resultando em 31 artigos selecionados para avaliação em texto completo.

Na leitura detalhada dos textos completos, 20 estudos foram excluídos por não apresentarem informações completas relacionadas ao tema. Assim, 11 estudos atenderam aos critérios de inclusão e foram considerados elegíveis para a síntese final. O fluxograma detalhado do processo de identificação, triagem e inclusão está representado na Figura 1 (inserida ao final do documento), conforme as diretrizes PRISMA-ScR.

Com o propósito de apresentar de maneira estruturada as informações obtidas na etapa de extração de dados, elaborou-se um quadro-síntese (Quadro 1; inserido ao final do documento) contendo as principais características dos resultados encontrados nesta revisão. A utilização desse recurso gráfico visa favorecer a visualização comparativa entre as diferentes nações, bem como aprimorar a clareza e a transparência na apresentação dos achados, conforme recomendado nas diretrizes metodológicas para revisões de escopo.

Discussão

As manifestações neurológicas associadas à NF1 representam um

espectro amplo e multifatorial, que abrange desde alterações estruturais do sistema nervoso central até disfunções cognitivas e comportamentais complexas. Em pacientes pediátricos, tais manifestações constituem um dos principais determinantes de morbidade e impacto funcional, influenciando de maneira significativa o desenvolvimento neuropsicomotor, a escolaridade e a qualidade de vida.

A presente revisão de escopo evidenciou que a literatura converge de forma consistente para a alta prevalência de alterações neurológicas em crianças e adolescentes com NF1, com predomínio de déficits cognitivos, distúrbios de atenção, disfunções motoras e achados estruturais em neuroimagem.

O estudo de Boulanger et al. (2005)¹⁰, conduzido com uma ampla coorte de 279 pacientes pediátricos, permanece como um dos marcos na caracterização neurológica da NF1. Os autores identificaram lesões hiperintensas em T2 em 87,1% dos casos avaliados por ressonância magnética e gliomas ópticos em 14,7%, além de déficits de aprendizagem (39%) e transtornos de atenção (40,5%). Esses achados reforçam o entendimento de que a NF1 não deve ser considerada apenas uma síndrome neurocutânea, mas sim uma condição de neurodesenvolvimento complexa, cujo envolvimento cerebral é difuso e precoce.

De forma semelhante, Sánchez Marco et al. (2022)¹¹, ao analisarem 128 pacientes pediátricos, constataram prevalências elevadas de macrocefalia

(37,5%), TDAH (28,9%), déficits cognitivos (7,8%) e epilepsia (4,7%), além de lesões de substância branca (70,5%) e gliomas ópticos (25,8%). O estudo demonstra que as manifestações neurológicas são frequentemente coexistentes, ressaltando a importância do monitoramento longitudinal e da abordagem multiprofissional. Os autores enfatizam ainda que muitos achados radiológicos se apresentam de forma assintomática, sugerindo que a presença de anormalidades de imagem não implica necessariamente em disfunção clínica, mas deve alertar para risco aumentado de comprometimento futuro.

Em concordância, Angelova-Toshkina et al. (2023)¹² relataram manifestações neurológicas em 83% de uma coorte pediátrica composta por 73 indivíduos, destacando cefaleia, convulsões e lesões de substância branca como achados predominantes. O estudo contribui ao demonstrar que as alterações cerebrais subclínicas são frequentes e podem preceder sintomas evidentes, sustentando a necessidade de rastreamento por imagem e seguimento neurológico periódico.

No que concerne às variantes genéticas, Kehrer-Sawatzki et al. (2020)¹³ caracterizaram um fenótipo marcadamente mais grave entre portadores de microdeleções do gene NF1, evidenciando atraso global do desenvolvimento (93%), QI médio de 78, TDAH (88%) e traços autísticos (71%). Esses achados confirmam que o genótipo exerce influência direta sobre o fenótipo neurológico, e que tais pacientes demandam vigilância

intensiva e intervenção precoce de equipes multidisciplinares.

As manifestações cognitivas e comportamentais foram amplamente abordadas por Torres Nupan et al. (2017)¹⁴, em uma revisão sistemática que consolidou mais de 30 estudos pediátricos. Os autores demonstraram que até 80% das crianças com NF1 apresentam algum grau de comprometimento cognitivo, com destaque para déficits de memória de trabalho, atenção, funções executivas e linguagem, além de transtornos de aprendizado e do espectro autista.

O estudo de Hofmann et al. (2023)¹⁵ acrescenta uma perspectiva funcional, ao associar déficits neuropsicológicos com indicadores de qualidade de vida (QoL). Dos 24 pacientes avaliados, 80% apresentaram dificuldades visuoespaciais e 72% déficit de atenção, sendo a presença de escoliose e de baixa autoestima associadas a pior QoL. Essa correlação demonstra que as repercussões da NF1 extrapolam os domínios neurológicos, comprometendo aspectos sociais e psicológicos, e evidencia a importância de avaliações neuropsicológicas regulares e programas de reabilitação personalizados.

No campo das manifestações motoras, Doherty et al. (2023)¹⁶ realizaram uma análise neurofisiológica inovadora, utilizando estimulação magnética transcraniana (TMS). Os resultados demonstraram hipoatividade cortical e redução da inibição motora, corroborando a hipótese de que os déficits motores na NF1 derivam de uma disfunção cortical primária e não apenas

de alterações periféricas ou secundárias ao atraso cognitivo. Esse achado fornece substrato fisiopatológico para o manejo reabilitador das dificuldades de coordenação motora e dispraxia observadas na infância.

A variabilidade fenotípica da doença foi bem ilustrada por Lara-Corrales et al. (2017)¹⁷, que descreveram o comportamento clínico da NF1 mosaico em uma coorte de 60 crianças. Os autores observaram déficits de aprendizado discretos (12%) e baixa incidência de convulsões e macrocefalia, confirmando que a restrição somática da mutação resulta em manifestações mais leves e localizadas, ainda que o acompanhamento prolongado continue sendo necessário.

Em complemento, Galasso et al. (2023)¹⁸ abordaram os chamados sinais neurológicos sutis ("soft signs"), identificando alterações de planejamento motor, atenção e funções executivas em parcela expressiva das crianças com NF1. Esses achados sugerem que as manifestações neurológicas frequentemente se expressam de maneira subclínica, exigindo instrumentos específicos de rastreio e avaliações neuropsicológicas padronizadas para detecção precoce.

Por fim, a revisão abrangente de Moodley e Lopez (2024)¹⁹ atualiza o panorama epidemiológico e clínico da NF1 em idade pediátrica, estimando prevalência de gliomas ópticos entre 15 e 20% e transtornos do neurodesenvolvimento em até 70% das crianças afetadas. Os autores salientam a importância do acompanhamento neurológico contínuo, especialmente

durante as fases de transição para a adolescência, quando há maior risco de progressão de lesões e agravamento de sintomas cognitivos.

Conclusão

A análise integrada dos estudos evidencia que a neurofibromatose do tipo 1 em idade pediátrica deve ser reconhecida como uma condição neurológica e neurodesenvolvimental complexa, com repercussões que ultrapassam o domínio físico e se estendem aos âmbitos cognitivo, comportamental e psicossocial.

O conjunto das evidências reforça a necessidade de avaliação neurológica e neuropsicológica sistemática, associada ao rastreamento por neuroimagem e à intervenção interdisciplinar precoce, visando reduzir déficits e otimizar o desenvolvimento global.

Esta revisão, ao sintetizar o estado atual do conhecimento, oferece uma base sólida para orientar protocolos clínicos e estratégias terapêuticas, além de evidenciar lacunas na literatura que justificam novas investigações prospectivas, especialmente voltadas à compreensão dos mecanismos neurobiológicos e das correlações genótipo-fenótipo na NF1 pediátrica.

Declarações e licença

Declaração de conflito de interesses

Os autores não possuem conflito de interesse a reportar.

Financiamento

Os autores não receberam financiamento para a condução do presente estudo.

Licença Creative Commons (CC)

Aplica-se ao estudo a licença Creative Commons (CC BY-NC 4.0). Os autores retêm os direitos autorais e de publicação completos e concedem direitos de uso para terceiros, incluindo cópias e redistribuição do material em qualquer suporte ou formato, desde que lícito e sem qualquer finalidade comercial. Igualmente, a licença CC BY-NC 4.0 estipula a necessidade de atribuição (os usuários devem atribuir o respectivo crédito ao estudo, indicando o link da licença e do material, bem como declarar se foram feitas alterações no conteúdo original) e não imposição de restrições adicionais (ou seja, não são aplicadas outras restrições jurídicas ou tecnológicas que limitem, nos termos da lei, os usuários de utilizarem o material conforme a licença CC BY-NC 4.0).

Referências

1. Peduto C, Zanobio M, Nigro V, Perrotta S, Piluso G, Santoro C. Neurofibromatosis Type 1: Pediatric Aspects and Review of Genotype-Phenotype Correlations. *Cancers (Basel)*. 2023 Feb 14;15(4):1217. doi: 10.3390/cancers15041217.
2. Nix JS, Blakeley J, Rodriguez FJ. An update on the central nervous system manifestations of neurofibromatosis type 1. *Acta Neuropathol*. 2020 Apr;139(4):625-641. doi: 10.1007/s00401-019-02002-2.
3. Torres Nupan MM, Velez Van Meerbeke A, López Cabra CA, Herrera Gomez PM. Cognitive and Behavioral Disorders in

Children with Neurofibromatosis Type 1. *Front Pediatr.* 2017 Oct 30;5:227. doi: 10.3389/fped.2017.00227.

4. Schwetye KE, Gutmann DH. Cognitive and behavioral problems in children with neurofibromatosis type 1: challenges and future directions. *Expert Rev Neurother.* 2014 Oct;14(10):1139–52. doi: 10.1586/14737175.2014.953931.

5. Payne JM, Haebich KM, MacKenzie R, Walsh KS, Hearps SJC, Coghill D, et al. Cognition, ADHD Symptoms, and Functional Impairment in Children and Adolescents With Neurofibromatosis Type 1. *J Atten Disord.* 2021 Jun;25(8):1177–1186. doi: 10.1177/1087054719894384.

6. Gutmann DH, Anastasaki C, Gupta A, Hou Y, Morris SM, Payne JM, et al. Cognition and behavior in neurofibromatosis type 1: report and perspective from the Cognition and Behavior in NF1 (CABIN) Task Force. *Genes Dev.* 2025 May 2;39(9–10):541–554. doi: 10.1101/gad.352629.125.

7. Hou Y, Allen T, Wolters PL, Toledo-Tamula MA, Martin S, Baldwin A, et al. Predictors of cognitive development in children with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas. *Dev Med Child Neurol.* 2020 Aug;62(8):977–984. doi: 10.1111/dmcn.14489.

8. Levine TM, Materek A, Abel J, O'Donnell M, Cutting LE. Cognitive profile of neurofibromatosis type 1. *Semin Pediatr Neurol.* 2006 Mar;13(1):8–20. doi: 10.1016/j.spen.2006.01.006.

9. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann*

Intern Med. 2018 Oct 2;169(7):467–473. doi: 10.7326/M18–0850.

10. Boulanger JM, Larbrisseau A. Neurofibromatosis type 1 in a pediatric population: Ste-Justine's experience. *Can J Neurol Sci.* 2005 May;32(2):225–31. doi: 10.1017/s031716710.

11. Sánchez Marco SB, López Pisón J, Calvo Escribano C, González Viejo I, Miramar Gallart MD, Samper Villagrasa P. Neurological manifestations of neurofibromatosis type 1: our experience. *Neurologia (Engl Ed).* 2022 Jun;37(5):325–333. doi: 10.1016/j.nrleng.2019.05.008.

12. Angelova-Toshkina D, Decker JA, Traunwieser T, Holzapfel J, Bette S, Huber S, et al. Comprehensive neurological evaluation of a cohort of patients with neurofibromatosis type 1 from a single institution. *Eur J Paediatr Neurol.* 2023 Mar;43:52–61. doi: 10.1016/j.ejpn.2023.02.006.

13. Kehrner-Sawatzki H, Kluwe L, Salamon J, Well L, Farschtschi S, Rosenbaum T, et al. Clinical characterization of children and adolescents with NF1 microdeletions. *Childs Nerv Syst.* 2020 Oct;36(10):2297–2310. doi: 10.1007/s00381-020-04717-0.

14. Torres Nupan MM, Velez Van Meerbeke A, López Cabra CA, Herrera Gomez PM. Cognitive and Behavioral Disorders in Children with Neurofibromatosis Type 1. *Front Pediatr.* 2017 Oct 30;5:227. doi: 10.3389/fped.2017.00227.

15. Hofmann S, Winkler S, Baumann M, Zellner H. Quality of Life in Children and Adolescents with Neurofibromatosis Type 1: A Single-Center Observational Study. *Neuropediatrics.* 2023 Dec;54(6):430–432. doi: 10.1055/s-0043-1768988.

16. Doherty AC, Huddleston DA, Horn PS, Ratner N, Simpson BN, Schorry EK, et al. Motor Function and Physiology in Youth With Neurofibromatosis Type 1. *Pediatr Neurol.* 2023 Jun;143:34-43. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2023.02.014.
17. Lara-Corrales I, Moazzami M, García-Romero MT, Pope E, Parkin P, Shugar A, et al. Mosaic Neurofibromatosis Type 1 in Children: A Single-Institution Experience. *J Cutan Med Surg.* 2017 Sep/Oct;21(5):379-382. doi: 10.1177/1203475417708163. Epub 2017 Apr 27.
18. Galasso C, Casarelli L, El Malhany N, Spiridigliozzi S, Pitzianti MB, Curatolo P, et al. Presence of neurologic signs in children with neurofibromatosis type 1. *Minerva Pediatr (Torino).* 2023 Feb;75(1):1-7. doi: 10.23736/S2724-5276.16.04476-5.
19. Moodley M, Lopez KR. Neurofibromatosis type 1 – an update. *Semin Pediatr Neurol.* 2024 Dec;52:101172. doi: 10.1016/j.spen.2024.101172.

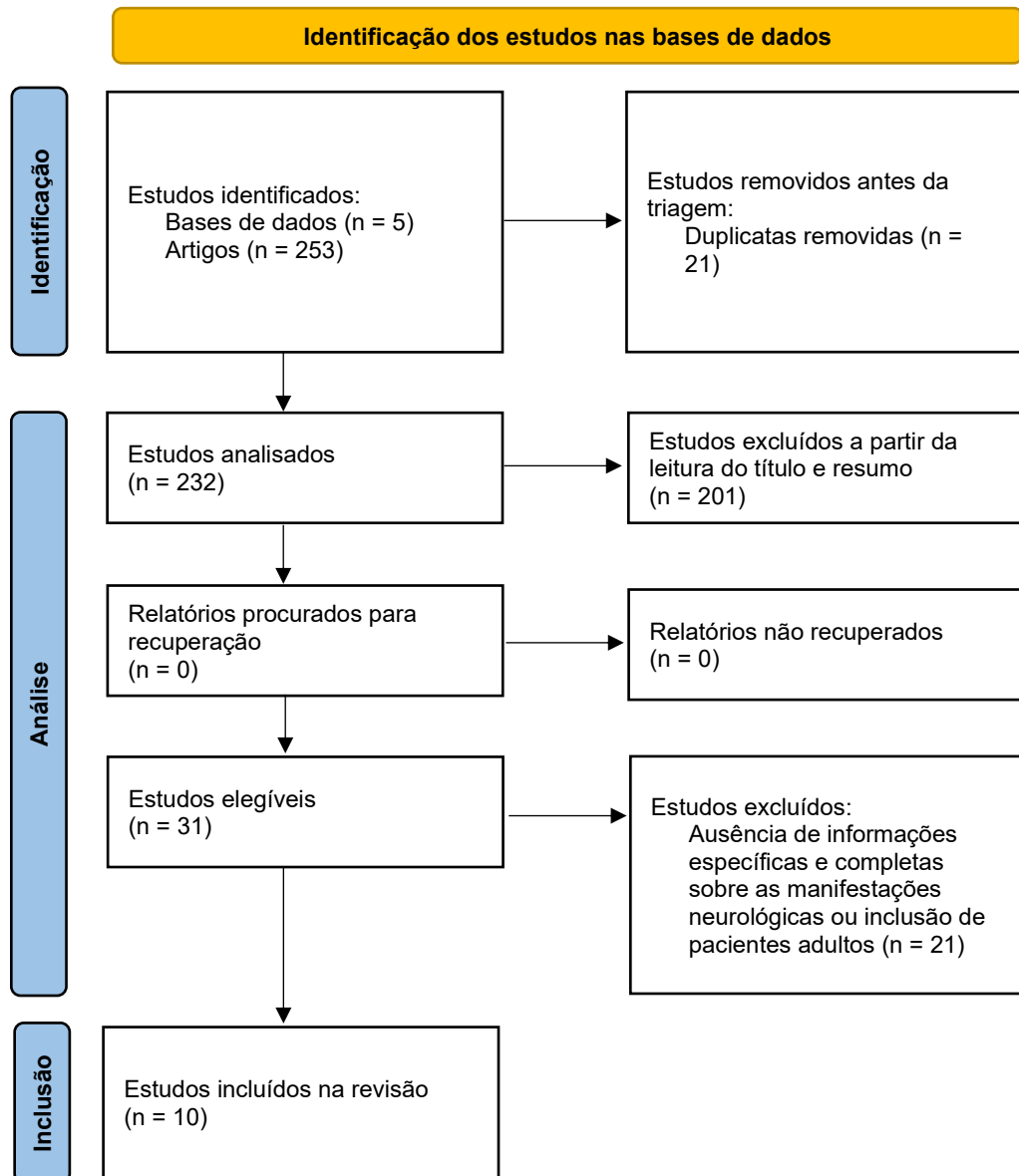


Figura 1. Fluxograma PRISMA-ScR obtido a partir do levantamento bibliográfico nas bases de dados e outras fontes. **FONTE:** Os Autores, 2025.

Quadro 1. Principais estudos sobre as manifestações neurológicas em crianças e adolescentes com neurofibromatose do tipo 1.

Autor (ano)	Tipo de estudo	População	Principais achados neurológicos	Observações
Sánchez Marco SB et al. (2022)	Série de casos retrospectiva	128 crianças/adolescentes (0,5 a 14,5 anos)	Macrocefalia (37,5%), TDAH (28,9%), cefaleia (18,6%), déficit motor (6,2%), epilepsia (4,68%), lesões hiperintensas em T2 (70,5%), gliomas ópticos (25,8%)	Estudo de neurologia pediátrica; destaca importância do seguimento prolongado
Hofmann S et al. (2023)	Estudo observacional de centro único	24 crianças/adolescentes com NF1	80% com dificuldades visuo-espaciais; 72% com déficit de atenção	Avaliações neuropsicológicas regulares recomendadas; escoliose associada à menor qualidade de vida.
Boulanger JM et al. (2005)	Série de casos retrospectiva	279 pacientes pediátricos com NF1	Glioma óptico (14,7%); lesões hiperintensas em T2 (87,1%); déficits de aprendizagem (39 %); TDAH (40,5%)	Seguimento médio de 7,4 anos
Doherty AC et al. (2023)	Estudo comparativo transversal	35 crianças (8–17 anos) com NF1, controles e TDAH	Comprometimento motor; disfunção cortical motora; déficit de coordenação motora fina	Evidência neurofisiológica para déficits motores em NF1 pediátrica
Angelova-Toshkina D et al. (2023)	Coorte prospectiva	73 crianças/adolescentes (3–18 anos)	83% com manifestações neurológicas: cefaleia, convulsões, lesões de substância branca em RM, vasculopatias (6,8%)	Alta proporção de achados radiológicos assintomáticos
Torres Nupan MM et al. (2017)	Revisão sistemática	30 estudos (6–17 anos)	Alterações cognitivas/comportamentais em até 80 %; TDAH em 38 %; traços autísticos em 29%	Lesões hiperintensas em T2 associadas a baixo desempenho cognitivo
Kehrer-Sawatzki H et al. (2020)	Estudo retrospectivo comparativo	30 crianças/adolescentes (1–15 anos) com microdeleção NF1	Tumores internos, neurofibromas precoces, atraso global do desenvolvimento (93 %), QI médio de 78, TDAH (88%), traços autísticos (71%)	Fenótipo neurológico mais grave; requer intervenção precoce
Lara-Corrales I et al. (2017)	Estudo transversal	60 crianças	Déficit de aprendizado (12%), macrocefalia e convulsões (2%), anormalidades ósseas (10%)	Fenótipo localizado, menor comprometimento neurológico

Nupan MMT et al. (2017)	Revisão narrativa	156 artigos revisados; foco pediátrico	Déficits cognitivos generalizados; alterações em planejamento, controle inibitório e integração visual-motora	Reforça necessidade de avaliação neuropsicológica.
Moodley M et al. (2024)	Revisão narrativa	Estudos pediátricos e estratificação por faixa etária	Gliomas ópticos (15-2 %), TDAH e transtornos do neurodesenvolvimento (60-70%), UBOs em T2 (> 60%)	Atualiza recomendações de rastreamento e seguimento neurológico em NF1 infantil.

NF1: neurofibromatose do tipo 1; TDAH: transtorno do déficit de atenção e hiperatividade; QI: quociente de inteligência; UBO: unidentified bone objects.

