

دراسة سريرية لمرضى الورام الليفي العصبي النمط I واختلاطاته عند الأطفال في مستشفى الأطفال - جامعة دمشق

عثمان حمدان*

الملخص

خلفية البحث وهدفه: دراسة الورام الليفي العصبي نمط I لدى الأطفال بأعمار أقل من 13 سنة، المقبولين في مستشفى الأطفال - جامعة دمشق.

مواد البحث وطرائقه: دراسة راجعة، شملت المرضى المشخص لديهم الورام الليفي العصبي نمط I خلال المدة 2000-2010، وشملت 54 مريضاً. اعتمد التشخيص على الموجودات السريرية، واستكمل التشخيص بالإجراءات التشخيصية المكملّة

النتائج: شملت الدراسة 54 طفلاً مريضاً شُخص لديهم مرض الورام الليفي العصبي النمط I. 27 ذكراً و 27 أنثى، كانت القرابة بين الأبوين موجودة فقط لدى 23% من المرضى، وُجدت الإصابة لدى أقرباء الدرجة الأولى للمريض فقط لدى 37% من المرضى.

أكثر العلامات السريرية مصادفة كانت العلامات الجلدية أو ما يُعرف ببقع القهوة بالحليب café au lait، حيث شوهدت في 94,4 % من الحالات، لوحظ دبقوم العصب البصري عند 2,59 % من المرضى، الأورام الليفية العصبية بنسب مختلفة بحسب مكان الإصابة 25,92 % في الجذع، والعنق 24,07 %، والأطراف لدى 3,7 %، كما شوهد الورام الليفي العصبي الدماغي لدى 20,3 %، والنمش الإبطي freckling عند 55,5 % من المرضى، وعقيدات ليش Lisch nodules لدى 25,9 % من المرضى، أمّا التشوهات الصقلية فقد شوهدت لدى 20,3 % من المرضى، سجلت الأورام الدماغية لدى 14,8 %، أما التبدلات العصبية الأخرى مثل (الاختلاج تبدلات الإدراك، تأخر التطور) فقد لوحظ لدى 16,6 %.

الاستنتاج: الورام الليفي العصبي نمط I : مرض جهازى يمكن أن تبدأ علاماته الأولى في الطفولة المبكرة، وخاصة العلامات الجلدية وتتطور باقي التظاهرات الأخرى فيما بعد.

يترافق المرض مع نسبة عالية من الخباثات والأورام وأكثرها توضعاً في الدماغ. يجب تأكيد ضرورة المراقبة الدورية للمرضى وبفواصل زمنية كل 6-12 شهراً لاكتشاف التبدلات والتغيرات والاختلاطات التي يمكن أن تحدث، وينبغي تدبيرها باكراً.

* مدرس - قسم الأطفال - كلية الطب البشري - جامعة دمشق.

Clinical Study of Type I Neurofibromatosis and its Complications in Damascus University Children Hospital

Othman Hamden*

Abstract

Background& Objective: clinical study of patients with Neurofibromatosis I (NFI) in children hospital – Damascus University

Materials & Methods: All cases of Neurofibromatosis type I in children less than 13 years of age were identified from the records in the Department of children, from 2000-2010

They were diagnosed according to a clinical symptoms (café au lait) then complete the diagnosis with appropriate diagnostic tools.

Results: fifty four (54) children aged thirteen years or less were identified (27male and 27 female).

11of 54 (20.37%) had an affected first degree relative. Family history of NFI positive only in 37%. And 34 (62.7%) had no family history.

age ranges between 5 months and 144 months ,median age (37.1months).

94.4% (51 of 54) had more than six café au lait patches ,55.5% (30 of 54) had axillary freckling , 25.9% (14 of %) had Lisch nodules, neck neurofibromatosis were present in 24% (13 of 54),trunk neurofibromatosis were present in25.9% (14 of 54) , and extremity neurofibromatosis in 3.7% (2 of 54) ..Skeletal deformities were seen in 20.3 % (11of 54), fractures in3.7% (2of 54), skull enlargement was seen in 14.8% (8 of 54).

Central nervous tumors (CNT) were reported in 14.8% (8 of 54), optic glioma in 2.59% (2 of 54).

Neurological disturbances (cognitive, convulsion, mental retardation) were seen in (16.6%) 9 of 54.

Conclusion: Neurofibromatosis I is a multisystem disorder associated with increased risk of malignancies and other systems disturbances .it can be diagnosed as a very young age, and clinical follow up is advised.

Key words: neurofibromatosis Type I, optic glioma, café au lait, Lisch nodules, skeletal deformities, familial malignancies.

* Ass Prof. Dept of pediatrics, Faculty of Medicine, Damascus University.

مقدمة:

الورام الليفي العصبي نمط I : مرض وراثي عديد الأجهزة multisystem يورث بشكل سائد dominant وينجم عن خلل في المركبة الجينية المعروفة باسم Complex NFI gene المتوضعة على الصبغي 17 ، وهذه الجين هي المسؤولة عن كبت تشكل الأورام abnormal tumor suppression غيابها هو المسؤول عن زيادة حدوث الخباثات المرافق.¹

يعدُّ الورام الليفي العصبي أكثر الأورام العائلية Hamartomas مصادفة عند الأطفال .

المظاهر السريرية موجودة لدى المرضى جميعهم لكنها تختلف من مريض إلى آخر ضمن الأسرة نفسها. تُقدَّر نسبة الحدوث ب 3000/1 - 4000 من السكان، ويصيب الأعراق كلّها، كما يصيب كلا الجنسين، وبالنسبة نفسها¹

الخلل طفرة Mutation تصيب الجين المذكورة، أو خبنها Deletion، ويعتمد التشخيص على توافر اثنين من الروايز التشخيصية الستة للمرض، كما وضعت من قبل المؤسسة القومية للصحة NIH :^{1,2,3,4}

1- 6 بقع أو أكثر زائدة الصباغ، بقع قهوة بالحليب) café-au-lait spots بقطر ≤ 5 مم لدى الأطفال الأصغر من 10 سنوات سنًا، و 15 مم قطراً لدى البالغين.

2- النمش الإبطيني أو المغبني Axillary or inguinal freckling.

3- اثنان أو أكثر من الأورام الليفية النموذجية، أو واحد من الأورام الضفيرية Plexiform.

4- دبقوم العصب البصري Optic glioma.

5- اثنان أو أكثر من الأورام العائلية hamartomas في القرنية أو ما يعرف بعقيدات ليش (Lisch nodules) .

6- إصابة أحد أقرباء الدرجة الأولى (first-degree relative) بالورام الليفي من النمط الأول NF 1. ويضاف إلى الروايز الستة السابقة.

7- عسر تصنع العظم الوتدي Sphenoid أو التشوهات الشكلية في العظام الطويلة مثل التمثصل الكاذب Pseudarthrosis.

يمكن للمرض أن يترافق مع أعراض أخرى تتجم عن إصابة الأجهزة المختلفة، ومنها الأعراض الناجمة عن إصابة الجملة العصبية المركزية (اختلاجات، تأخر التطور، اضطرابات الإدراك والتعلم)، أو الإصابات الصقلية الهيكلية ومنها (الحُدا ب kyphosis، والجنف Scoliosis، والكسور fractures، كبر حجم الجمجمة)⁵ يعدُّ الورام الليفي العصبي، وبسبب الخلل الجيني المذكور سابقاً عاملاً مؤهلاً لحدوث الخباثات^{6,7,8,9,10,11,12}

الهدف: دراسة الورام الليفي العصبي نمط I لدى الأطفال بأعمار أقل من 13 سنة ، المقبولين في مستشفى الأطفال-جامعة دمشق.

تتضمن الدراسة دراسة العلامات المشاهدة في مرض الورام الليفي العصبي من النمط I، ودراسة الاختلاطات (العصبية، الصقلية أو الهيكلية skeletal) والأورام والخباثات المرافقة للمرض.

المرضى والطريقة:

دراسة راجعة لمرضى الورام الليفي العصبي المشخصين في مستشفى الأطفال-جامعة دمشق في المدة 2000-2010. استندت الدراسة إلى مراجعة ملفات الأطفال الذين شُخصَ لديهم الورام الليفي العصبي معزولاً مرض آخر أو في سياقه.

بلغ عدد مرضى الدراسة 54 طفلاً مريضاً، استند التشخيص إلى: الموجودات السريرية لدى المرضى: (بقع القهوة بالحليب، والأورام الليفية، والتشوهات الصقلية)، ودراسة القصة العائلية المشابهة، ودراسة القصة الورمية

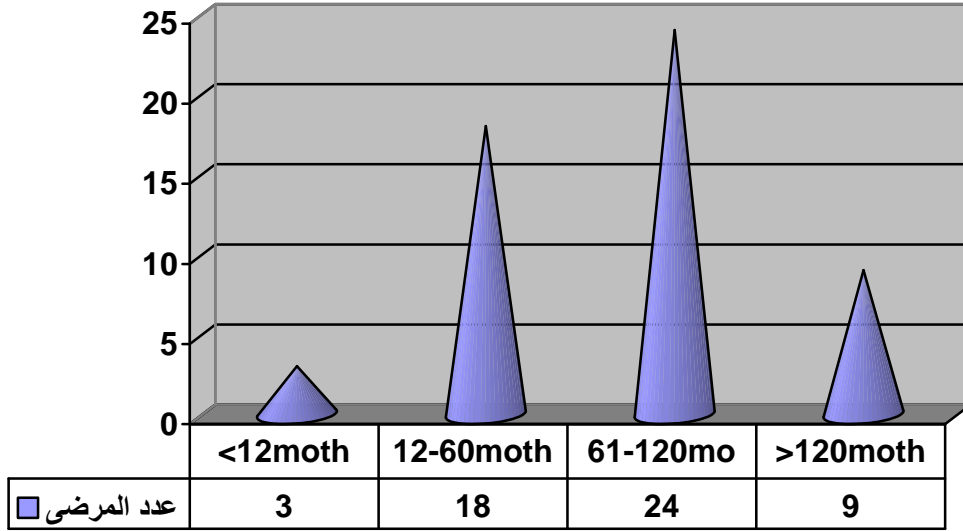
بلغ مجموع مرضى الدراسة 54 مريضاً، 27 ذكر، 27 أنثى أي بنسبة 1/1، قُسم المرضى إلى 4 مجموعات عُمرية، وكانت النتائج كما هو موضح في

الجدول رقم (1)

الفئة العمرية	عدد المرضى	النسبة المئوية
> 12 شهراً	54/ 3	% 5,55
12-60 شهراً	54/ 18	%33,33
61-120 شهراً	54/ 24	% 44,44
< 120 شهراً	54/ 9	% 16,66
وسطي العمر عند التشخيص	37,1 شهراً (5-144)	

العائلية، ومن ثم يستكمل التشخيص بالإجراءات التشخيصية المكملّة (الدراسة الشعاعية، ودراسة العين بالمصباح الشقي لتحري عقيدات ليش) ولم نتمكن من إجراء الدراسة الجينية للمرضى وأقربائهم لعدم توافرها لدينا، وهو ما نأمل توافره مستقبلاً.

النتائج:



الشكل (1) مخطط العمر بالنسبة إلى مرضى الدراسة (العمر الوسطي 37,1 شهراً)

راوحت أعمار المرضى بين 5 أشهر (أصغر عمر) و144 شهراً (أكبر عمر) وكان العمر الوسطي لمرضى الدراسة 37 شهراً.

بعض الأطفال شُخص المرض لديهم بأعمار صغيرة، قد يكون السبب في ذلك وجود قصة عائلية إيجابية استدعت انتباه الأهل والمتابعة، أو وجود شكاية أخرى استدعت المراجعة الطبية والاكتشاف العرضي للإصابة.

1- القصة العائلية والوراثية:

جرى تقصي: القرابة بين الأبوين (أبناء عمومة، أبناء خال أو خالة) القصة العائلية للورام الليفي العصبي لدى

أقرباء الدرجة الأولى، والقصة الورمية العائلية وكانت النتائج كما موضح في الجدول رقم 2.

جدول 2: القصة العائلية، ووسطي العمر، والقرابة بين الأبوين، والقصة العائلية للأورام.

عدد المرضى / عدد الحالات الكلي	النسبة المئوية	
54/11	%20.3	القرابة بين الأبوين
54/20	%37	إيجابية القصة العائلية لل NF1
54/20	%37	إيجابية القصة العائلية للأورام

القرابة بين الأبوين وجدت فقط لدى 11 مريضاً وشكّل ذلك 20.3% من الحالات، أمّا القصة العائلية للورام

4- من المعروف أن الورام الليفي العصبي يترافق بتشوهات صقلية هيكلية skeletal deformities وقد بينت الدراسة وجود التشوهات الآتية:

جدول 4 التشوهات الصقلية (الهيكليّة) المرافقة للNF1

التبدلات الهيكلية	عدد المرضى/عدد المرضى الكلي	النسبة المئوية
الجنف والحدب	54/11	(20.3%)
كبر حجم الجمجمة	54/8	(14.8%)
كسور أطراف	54/2	(3.7%)
التفصل الكاذب	-	-

كما نلاحظ أن الجنف والحدب كانا أكثر الاختلالات الهيكلية مصادفة إذ لوحظ عند (20%) من المرضى، ولم تشاهد أية حالة تفصل كاذب.

5- استكمالاً للدراسة جرى استقصاء وتتبع للخبائث والأورام التي يمكن أن ترافق الورام الليفي العصبي، وكانت النتائج كما هو موضّح في الجدول 5:

جدول 5 الأورام المرافقة للورام الليفي العصبي

الخبائث/الورم	عدد الحالات/النسبة المئوية	النسبة المئوية/الخبائث
ورم دماغي	54/6 (11.1%)	18/6 (33.3%)
دبقوم عصب بصري	54/3 (5.55%)	18/3 (16.6%)
ابيضاض دم لمفاوي حاد	54/3 (5.55%)	18/3 (16.6%)
ابيضاض دم نقوي مزمن	54/2 (3.7%)	18/2 (16.6%)
ورم الأرومة العصبية	54/3 (5.55%)	18/3 (16.6%)
ورم عضلي مخطط خبيث	54/1 (1.7%)	18/1 (5.55%)
العدد الكلي	54/18 (33.51%)	

يبين الجدول السابق أن أكثر الأورام مشاهدة في الورام الليفي العصبي بعد الورام الليفي العصبي السابق ذكره: الورم الدماغي وخاصة الورم النجمي الخلايا ولوحظ عند 6 مرضى أي بنسبة 11% من المرضى، تلاه دبقوم العصب البصري وبيضاض الدم اللمفاوي الحاد، وورم الأرومة العصبية بنسبة 5% لكل ورم.

المناقشة:

- دلّ مخطط العمر السابق أنه لا يوجد عمر محدد للحدوث، وأنّ الأعراض يمكن أن تلاحظ في أي عمر، ولكن تواتر الحدوث كان أكثر وضوحاً في المرحلتين العمريتين 12-60 شهراً و 61-120 شهراً إذ لوحظ في

الليفي العصبي فقد كانت إيجابية لدى 37% من الحالات، ومثلها وجود قصة عائلية للخبائث.

وبدراسة الموجودات السريرية وفق الروائز الموصوفة سابقاً كانت النتائج الموصوفة في الجدول رقم (3)

الجدول رقم (3): الموجودات السريرية لدى مرضى الدراسة ونسبة حدوثها:

العلامة السريرية	عدد المرضى/المرضى الكلي (54)	النسبة %
بقع قهوة حليب	54/51	(94.4%)
عقيدات ليش	54/14	(25.9%)
الورام الليفي العصبي الجلدي	54/20	(37.07%)
الورام الليفي (الشكل الضفيري)	54/14	(25.9%)
النمش الإبطي / المغبني	54/30	(55.5%)

يبين الجدول السابق أن أكثر العلامات السريرية مصادفة هي بقع القهوة بالحليب، وقد شوهدت لدى 94,4%، تلاه النمش الإبطي/ المغبني وشوهد لدى 55,5% من الحالات، تلاه الورام الليفي العصبي الجلدي في 37%، وعقيدات ليش والورام الليفي (الشكل الضفيري) عند 25% من الحالات.

3- يترافق الورام الليفي العصبي بعدد من التبدلات العصبية المرافقة (الاختلاجات، واضطرابات التعلم وأورام الجملة العصبية المركزية، ودبقوم العصب البصري)، وكانت النتائج كما هو موضّح في الجدول 4

الجدول 4 التبدلات العصبية المرافقة للورام الليفي العصبي

الاضطراب العصبي	عدد المرضى/عدد المرضى الكلي	النسبة المئوية
الاختلاج	54/4	(7.4%)
اضطرابات التعلم	54/8	(14.8%)
الورام الليفي	54/11	(20.37%)
أورام الدماغ	54/8	(14.8%)
دبقوم العصب البصري	54/2	(3.7%)

يبين الجدول السابق أن أكثر الاضطرابات العصبية مشاهدة هو الورام الليفي العصبي داخل الجملة العصبية المركزية (الدماغ، النخاع) ولوحظ في 20% من الحالات، تلاه اضطرابات التعلم والأورام الدماغية لدى 14% من المرضى، وكان دبقوم العصب البصري أقلها مشاهدة في 3.7% من المرضى.

33% من الحالات على التوالي، ولكنه كان أقل حدوثاً في المرحلة العمرية >12 شهراً وأن الحالات المشخصة في هذه المرحلة كان مصادفة حيث كانت مراجعة المستشفى لشكايات أخرى (اختلاج، وإنتان دم، وحماض) والسبب في ذلك أن العلامات المرضية غير مكتملة ولا تثير قلق الأهل، أما سبب قلة العدد في المرحلة العمرية <120 شهراً فهو ناجم عن عدم القبول في المستشفى للأعمار <13 عاماً وكان العمر الوسطي للحدوث 37 شهراً وهي قريبة من وسطي العمر الملاحظ في الدراسة المجراة في جنوب أفريقية (4) سنوات¹³ - رغم شيوع زواج الأقارب في بلادنا فإن القرابة بين الأيوين كانت موجودة فقط لدى 23% من مرضى الدراسة، وهي أقل من تلك النسبة الموجودة في دراسة المقارنة حيث وجدت لدى 57% من مرضى دراسة Northern Ireland's¹³، من ناحية أخرى بينت الدراسة أن وجود الإصابة لدى أقرباء الدرجة الأولى للمريض كانت فقط لدى 37% من مرضى الدراسة مقارنة بدراسة north west England (71.2%)¹⁴، وهي قريبة من نسبة الحدوث في الدراسة الألمانية (44.1%)¹⁵ ودراسة Northern Ireland (43%)، وفي هذا إشارة إلى أنه وعلى الرغم من أن الوراثة في المرض هي من النوع السائد إلا أن قسماً كبيراً من الحالات لم تكن القصة العائلية فيها إيجابية، ومن ثم فإن الحالة قد تمثل طفرات حديثة للمرض فضلاً عن أن سلبية القصة العائلية لا تنفي إمكانية الإصابة بالـ NFI.

- استند التشخيص كما سبق إلى وجود اثنين أو أكثر من الروائز المعتمدة في التشخيص، وكانت أكثر العلامات مشاهدة هي بقع القهوة بجليب، إذ شوهدت في 94.4% من الحالات، وهذه النسبة قريبة من تلك المشاهدة في دراسات المقارنة الثلاث^{14,15,16}

تلاه من حيث الحدوث النمش الإبطي المغبني، وشوهد عند 55.5% من الحالات، وهذه النسبة قريبة من النسب المذكورة في اثنتين من الدراسات الثلاث السابقة، ولكنها أقل بكثير مما ذكر في الدراسة الثالثة (83.8%)¹⁴..

- لوحظت عقيدات ليش في 25.99% من الحالات، وهي أقل مما هو عليه الحال في دراستي north west England¹⁵ ودراسة Ste-Justine¹⁴، وقريبة جداً من الدراسة الألمانية¹⁶، وأكثر مما هي في الدراسة الأيرلندية¹⁷، قد يكون السبب هو أن أعمار مرضى دراستنا أصغر من مرضى الدراستين السابقتين، وهذا بدوره مؤشر أن عقيدات ليش تميل للظهور أكثر مع تقدم عمر المريض، وهو مؤشر يؤكد ضرورة المراقبة وإعادة الفحص دورياً لدى هؤلاء المرضى.

- لوحظ حدوث الورام الليفي العصبي في دراستنا شكل (3،2) لدى 20 مريضاً (37%) من المرضى وهي نسبة قريبة من الدراسات الأخرى.

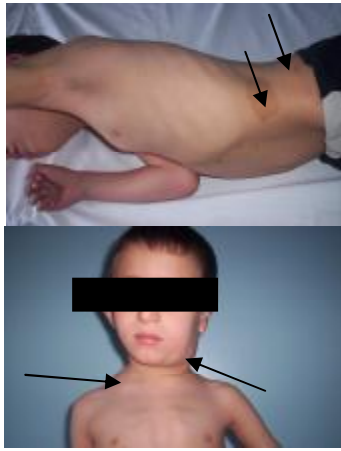
- تشير النتائج المثبتة في الجداول 3،4،5، إلى نسبة لا يُستهان بها من المرضى حدثت لديهم اختلاطات صقلية مختلفة (جنف، كسور، كبر حجم جمجمة)، ولكن لم يشاهد لديهم ما يُعرف بالمفصل الموهم كما هو الحال في الدراسات الأخرى، قد يكون السبب هو اختلاف في المجموعات العمرية بحسب الدراسة وصغر أعمار أطفال دراستنا ماعدا ذلك كانت نسب الإصابة في التشوهات الأخرى متقاربة..

- تشير دراسة الاختلاطات العصبية إلى تقارب في نسب الإصابة بين مرضى دراستنا ومرض الدراسات الأخرى ماعدا اضطرابات التعلم حيث كانت أكثر وضوحاً في الدراسات الأخرى، 14.8% في دراستنا في حين وصلت 39% في دراسة Northern Ireland و62% في دراسة north west England، قد يكون السبب في ذلك اعتماد مقاييس أكثر دقة في الدراسات الأخرى في حين كان

تعنى بهم، وهذا يساعد في تحديد الحدوث الحقيقي للمرض نسبة إلى عدد السكان، وتساعد في توجيه النصيح لهم فيما يتعلق بالصحة العامة لديهم، وكذلك الصحة الإنجابية.



شكل (2) : الشكل الضفيري plexiform من NFI عند طفل عمره 12 سنة.



شكل (3): بقع قهوة بالحليب بأحجام مختلفة، شكل عقدي من الـ NFI عند طفل عمره 5 سنوات

اعتمادنا أكثر على القصة مع بعض المقاييس البسيطة المعتمدة على سؤال الأهل والطفل لمثل هكذا تقييم.

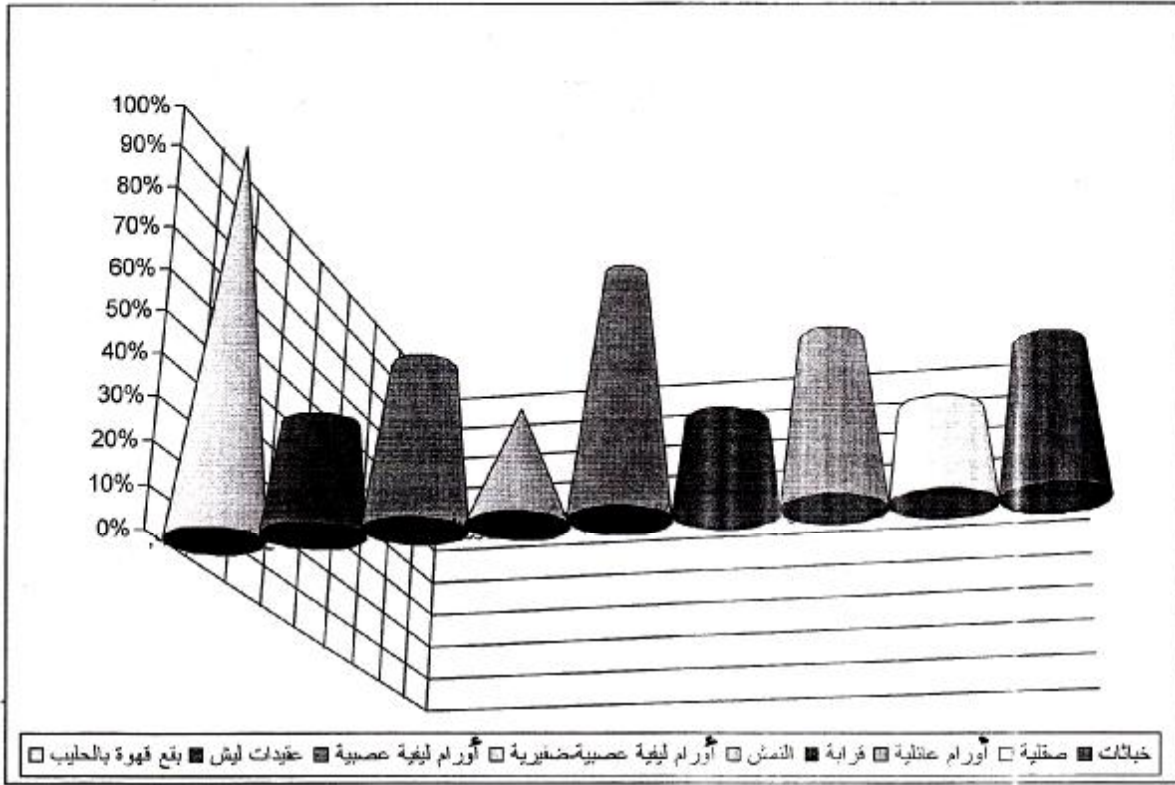
- بينت الدراسة الارتفاع الواضح في نسبة حدوث الخباثات المرافق للمرض إذ بلغت 18 مريضاً وشكلت مانسبته 33,4% من مجموع المرضى، وكانت الأورام الدماغية هي الأكثر مشاهدة وشكلت نحو ثلث الحالات تلاه حدوث ابيضاض الدم الحاد والمزمن ومن ثم ورم الأرومة العصبية. (الجدول 5). قد يكون التفسير لذلك أن القسم الأعظم من المرضى المقبولين في الدراسة هم مرضى قبلوا في سياق شكاياتهم الحالية ومنها الخباثات، ومن هنا نستنتج أنه لوضع نسبة حقيقية لنسبة الخباثات المرافقة للـ NFI لابد من إجراء مسح شامل للمرض ونسبة حدوث الخباثات المرافقة.

ويخلص الشكل (4) نسب حدوث الموجودات المشاهدة في سياق المرض، والاختلاطات المرافقة.

الاستنتاج:

- في هذه الدراسة قدمنا لمرض شائع الحدوث، ذي تظاهرات سريرية كثيرة، ويترافق مع اختلاطات كثيرة ومزمنة، أمّا تظاهراته السريرية فيمكن ظهورها في الأعمار كلّها، ولكنها تتكامل وضوحاً مع تقدم العمر، وأمّا اختلاطاته ولأهميتها وكثرتها فهي تستدعي المراقبة الدورية (كل 6-12) شهراً، مع تقييم شامل للمريض واستعمال الوسائط التشخيصية اللازمة (قياس الطول، والوزن، ومحيط الجمجمة، وفحص الجلد، والعين، والعمود الفقري، والبلوغ، والاستشارة النفسية).

- مسح شامل للحالات كلّها المسجلة في القطر العربي السوري من خلال ربط المصابين وأسرهم بمؤسسة واحدة



الشكل (4): الموجدات المختلفة في NFI ونسب حدوثها

References

1. Pletcher Beth A , Kao Amy .Neurofibromatosis, eMedicine Specialties Pediatrics: Genetics and Metabolic Disease Sep 15, 2008., Updated: Dec 3, 2009
2. Riccardi VM: Medical progress. Von Recklinghausen neurofibromatosis. New England Journal of medicine 305 : 1617, 1981.
3. Aminoff MJ, Greenberg DA, Simon RP(eds): Clinical Neurology, Third edition. Appleton & Lange, 1996.
4. . ynngaarden JB, Smith LH, Bennet JC(eds): The Phakomatoses :Cecil Textbook of Medicine, 20th edition. W B Saunders Company, 1996.
5. Elefteriou Florent et al:Skeletal Abnormalities in Neurofibromatosis Type 1: Approaches to Therapeutic Options, Published online 16 September 2009 in Wiley InterScience
6. Stiller C. A., Chessells J. M., and Fitchett M.. Neurofibromatosis and childhood leukaemia/lymphoma: a population-based UKCCSG study , Br J Cancer. 1994 November; 70(5): 969–972.
7. Bader JL, Miller RW ,Neurofibromatosis and childhood leukemia, J Pediatr. 1978 Jun;92(6):925-9 .
8. Gahalaut Pratik, Ali Mir Mubashir : Acute lymphocytic leukemia in sporadic neurofibromatosis ,Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology, Vol. 73, No. 4, July-August, 2007, pp. 267-268
9. López-Pisón J, Cuadrado-Martín M, Boldova-Aguar MC, et al: Neurofibromatosis in children. Our experience].Rev Neurol. 2003 Nov 1-15;37(9):820-5
10. Lampe A K , Seymour G , Thompson P W , et al : Familial neurofibromatosis microdeletion syndrome complicated by Rhabdomyosarcoma , Acute paediatrics Arch Dis Child 2002;87:444-445 doi:10.1136/adc.87.5.444
11. Levy AD, Patel N, Dow N, Abbott RM et al: From the archives of the AFIP: abdominal neoplasms in patients with neurofibromatosis type 1: radiologic-pathologic correlation., Radiographics. 2005 Mar-Apr;25(2):455-80
12. Uçar Canan,Çalışkan Ümran,Toy Hatice ,, Günel Engin : hepatoblastoma diagnosed in association with neurofibromatosis type 1., Pediatr Blood Cancer 2007;49:357–359.

13. Ramanjam V, Adnams C, Ndondo A, et al , J.Clinical phenotype of South African children with neurofibromatosis 1. J Child Neurol. 2006 Jan;21(1):63-70.
14. 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.
15. McGaughan J, Harris D, Donnai D, Teare D, MacLeod R, et al .clinical study of type 1 neurofibromatosis in north west England , J Med Genet. 1999 March; 36(3): 197–203.
16. Syrbe S , Eberle K, Streng S, Bernhard MK:Neurofibromatosis type 1 and associated clinical abnormalities in 27 children]., Klin Padiatr. 2007 Nov-Dec;219(6):326-32
17. McKeever Karl, Shepherd Charles W, Crawford Hilda, Morrison Patrick J:An epidemiological, clinical and genetic survey of Neurofibromatosis type 1 in children under sixteen years of age, Ulster Med J 2008; 77 (3) 160-163

تاريخ ورود البحث إلى مجلة جامعة دمشق 2011/5/18.

تاريخ قبوله للنشر 2011/12/14.