

KOGNITIVNI FENOTIP KOD NEUROFIBROMATOZE TIP 1

Jelena Todorović¹
Dragan Pavlović^{2,3}
Mirna Zelić⁴
Lana Jerkić⁵

- 1 Dom Zdravlja Zvečan, Zvečan, Srbija
- 2 Fakultet za specijalnu rehabilitaciju i edukaciju, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija
- 3 Filozofski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija
- 4 Zavod za psihofiziološke poremećaje i govornu patologiju "Prof. Dr Cvetko Brajović", Beograd, Srbija
- 5 Fakultet za specijalnu rehabilitaciju i edukaciju, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

UDK: 18.026.35:358.5.927

doi: 10.5937/engrami41-28271

Kratak sadržaj

Neurofibromatoze su skup različitih genetskih poremećaja kojima je zajednička karakteristika pojava tumora nervnog sistema. Razlikuju se tri oblika bolesti, od kojih je neurofibromatoza tip 1 (NF 1) najčešća. Nasleđuje se autozomno-dominantno, sa visokom stopom novih mutacija.

Pored brojnih fizičkih manifestacija i komplikacija koje se ispoljavaju kod osoba sa NF 1, prisutne su i brojne kognitivne teškoće, uključujući i opšte intelektualno funkcionisanje, smetnje učenja, ali i problemi na nivou pažnje, vizuo-spacijalnih sposobnosti, egzekutivnih funkcija, pa i govora. Poremećaj pažnje je i do tri puta češći kod osoba sa NF 1, dok su smetnje u učenju prisutne kod više od polovine ovih osoba. Poremećaji na planu vizuospcijalne percepcije

su prepoznatljivi još u predškolskom periodu. Oko 80% dece s NF 1 pokazuje različite poremećaje govora i jezika – usporen rani razvoj govora, sporije obogaćivanje rečnika, sintaksičke, semantičke i fonološke poremećaje govora. Poremećaj egzekutivnih funkcija će se ispoljiti na planu radne memorije, organizacije, planiranja/ rešavanja problema. Ovo će se odraziti na slabija postignuća u akademskom obrazovanju. Skoro jedna trećina osoba sa NF 1 ima emocionalne i socijalne probleme.

Ključne reči:

neurofibromatoza tip 1, kognicija, ADHD, pažnja, egzekutivne funkcije, jezik.

UVOD

Neurofibromatoze pripadaju grupi neurokutanih bolesti ili fakomatoza, odnosno, to su oboljenja centralnog nervnog sistema i kože. Embrionalni poremećaji dovode do poremećaja proliferacije, diferencijacije, migracije i neoplastičnog rasta ćelija u tkivima ektodermalnog porekla (nervni sistem i koža)^[1]. Osim nervnog sistema i kože, mogu da budu zahvaćena i druga tkiva, kao što su kosti ili meka tkiva^[2].

Neurofibromatoze su heterogena grupa bolesti, a njen najčešći tip je neurofibromatoza tip 1 (NF 1). Smatra se retkim oboljenjem sa učestalošću u populaciji od 1:3000 živorođene dece i podjednakom zastupljenošću kod oba pola, bez obzira na rasnu, etničku i geografsku pripadnost^[2]. Karakteriše se pojavom nekancerskih tumora, neurofibroma i kožnim hiperpigmentacijama boje bele kafe (fr., „cafe-au-lait“)^[1] i može da zahvati bilo koji sistem organa, dok je ekspresivnost raznolika^[3].

Neurofibromatoza tip 1 izaziva i razne kognitivne disfunkcije. Osim znatno smanjenog količnika inteligencije, sniženog akademskog postignuća, jezičkih problema, deficita na planu pamćenja, deficita egzekutivnih funkcija i vizuospacijalnih sposobnosti, najistaknutiji su problemi sa pažnjom^[4].

Genetika

Neurofibromatoza tip 1 se nasleđuje autozomno-dominantno, a genska lokacija je hromozom 17q.11.2, sa promenljivom ekspresivnošću^[1]. Mutacija koja nastaje dovodi do smanjenog stvaranja proteina neurofibromina, čija je funkcija supresija rasta tumora i to tako što kontroliše rast, proliferaciju i diferencijaciju različitih ćelija. Posledica mutacije je stvaranje neurofibroma duž nerava u celom telu^[1, 2]. Pojava NF 1 kod članova prvog stepena srodstva prisutna je u oko 50% slučajeva, dok se kod preostalih neće naći znakovi bolesti ni kod roditelja, niti braće ili sestara. Kliničko ispoljavanje NF 1 gena, približno je 100% u uzrastu od 6-8 godina, što znači da će većina biti dijagnostikovana do navedenog uzrasta^[2].

Klinička slika

Promene koje se dešavaju u NF 1 zahvataju različite vrste tkiva, uključujući kožu, periferni i centralni nervni sistem, koštana i meka tkiva^[2]. Simptomi se javljaju još u ranom detinjstvu, a klinička slika je vrlo raznolika i težina može da varira od blaže do teže, sa brojnim komplikacijama.

Hiperpigmentacija kože boje bele kafe je najčešći i prvi znak NF 1 i javlja se u obliku pega koje su tamnije od osnovne pigmentacije kože^[2]. Pege mogu da budu prisutne već na rođenju ili se javljaju kasnije, a povećavaju se i u

broju i u veličini^[3]. Njihov broj raste do puberteta, a zatim stagnira i postepeno opada u odrasloj dobi^[2].

Neurofibromi su dobroćudni tumori malih i velikih perifernih živaca. Mogu da budu kožni, potkožni i difuzni pleksiformni. Kožni neurofibromi deluju kao mala, mekana uzdignuća kože, ali kasnije poprimaju oblik čvora, veličine i do nekoliko centimetara, crvene ili ljubičaste boje, dok su potkožni neurofibromi mali, čvrsti i okrugli čvorići koji mogu biti bolni na pritisak^[2]. Pleksiformni neurofibromi potiču iz korena spinalnih ili kranijalnih živaca. Izgledaju kao veća potkožna zadebljanja, veličine i do nekoliko desetina centimetara, u kojima se mogu palpirati brojni čvorovi^[1,2]. Oralni neurofibromi zahvataju gotovo polovinu pacijenata. Obično se pojavljuju u periodu puberteta, a najčešće u vidu jedne lezije u oralnoj regiji^[5,6]. Neurofibromi u oralnom predelu su obično asimptomatski, mada nekada mogu da budu praćeni svrabom ili izloženi povređivanju zbog svoje lokalizacije^[5].

Hiposalivacija je i do četiri puta češća kod pacijenata sa NF 1, nego kod opšte populacije. Smatra se da je mutacija NF 1 gena uzrok izmena u funkcionisanju pljuvačnih žlezda^[7], što za posledicu može imati oralne probleme, kao što su infekcije, atrofiju oralne sluznice, ksero stomiju (osećaj suvih usta), ali i probleme prilikom žvakanja, gutanja i govora^[8].

Gliom optičkih nerava se javlja u 15-20% slučajeva^[1]. Tumori očnih živa-

ca mogu zahvatiti bilo koji deo vidnog puta, od mrežnjače u oku do okcipitalne kore^[2]. Oko 5-10% obolelih će između četvrte i šeste godine imati simptome poput smanjenja oštine vida, ispada u vidnom polju, gubitka sposobnosti raspoznavanja boja, bolova iza očnih jabučica i sl.^[1,2]. Lichovi noduli dužice (iris hamartomi), odnosno ovalna žučkasta uzdignuća dužice su do tridesete godine prisutne u skoro 100% slučajeva^[2].

Koštane promene mogu da budu prisutne već od rođenja, dok se neke mogu razviti kasnije. Displazija sfenoidalne kosti je često udružena sa razvojem pleksiformnog neurofibroma unutar orbite^[2]. Jedna od najkompleksnijih koštanih promena je kongenitalna pseudoartroza tibije, što se manifestuje patološkim fakturama, sa stvaranjem lažnog zgloba^[9].

Druge komplikacije NF 1

Čest neurološki simptom mogu da budu glavobolje, koje se manifestuju kao migrene i one se javljaju u 30-60% slučajeva^[2]. Ove glavobolje nisu povezane sa strukturalnim promenama centralnog nervnog sistema. Učestalost epilepsije u NF 1 se kreće od 4 do 7%^[10]. Napadi su relativno retki i dobro reaguju na lečenje. Makrokranija (veći frontookcipitalni obim glave) je retka i upućuje na hidrocefalus, sa porastom intrakranijalnog pritiska. Svaki treći pacijent sa NF 1 je niskog rasta^[2,11].

Maligniteti kod osoba sa NF 1 su višestruko učestaliji i pogađaju bolesnike mlađe životne dobi^[2]. Obično se javljaju u četvrtoj deceniji života. Najčešći zloćudni tumori su neurofibrosarkomi ili maligni švanomi, koji nastaju iz dobroćudnih pleksiformnih neurofibroma^[12]. Obično se javljaju na gornjim ekstremitima, trupu, glavi i vratu^[12].

Kognitivni profil

Iako se NF 1 smatra bolešću sa povećanim rizikom za razvoj tumora, njena najčešća komplikacija jesu kognitivne smetnje^[13]. NF 1 je povezana sa širokim opsegom različitih kognitivnih teškoća, uključujući i opšte intelektualno funkcionisanje, probleme u učenju, ali i disfunkcije na nivou pažnje, vizuo-spacijalnih sposobnosti, egzekutivnih funkcija, pa i govora^[14].

Prema literaturi, prevalenca intelektualnog zaostajanja je veća kod osoba sa NF 1 nego u opštoj populaciji i kreće se od 6 do 8%. Globalno intelektualno funkcionisanje je ispod proseka u odnosu na opštu populaciju^[14,15]. NF 1 sama po sebi ne vodi globalnom sniženju intelektualnih kapaciteta, ali deficit pažnje koji je često prisutan, dodatni je faktor rizika za snižene performanse pri proceni inteligencije^[4]. Iako je ta stopa dva do tri puta veća nego prisutnost intelektualne ometenosti u opštoj populaciji i dalje je relativno niska ukoliko se poredi sa drugim neurogenetskim poremećajima

(Tannerov sindrom, fragilni X hromozom...).

Poremećaji pažnje kod osoba sa NF 1 pojavljuju se sa incidencom od 40-50%^[16]. Najslabija postignuća registrovana su u domenu raspona pažnje^[17]. Ono što je zanimljivo, za razliku od opšte populacije, gde se dijagnoza Poremećaja pažnje sa hiperaktivnošću (Attention Deficit Hyperactivity Disorder -ADHD) češće sreće kod dečaka, kod osoba sa NF 1 takvih razlika nema, već podjednako pogađa i dečake i devojčice^[18]. Simptomi ADHD-a ispoljavaju se u različitom stepenu težine i nezavisni su od ostalih kognitivnih deficita koji mogu biti prisutni^[19].

Poremećaji pažnje su povezani sa smetnjama u učenju. Brojne studije su dokazale da preko polovine dece sa NF 1 (50-75%) ima poremećaje u procesu učenja, odnosno bar jedan loš rezultat na testovima čitanja, pisanja i računanja^[16,20]. Jedna studija je pokazala da od 51% dece sa NF 1 koja su imala poremećaje u procesu učenja, samo 20% je imalo specifične smetnje u učenju, dok su kod 32% dece smetnje u učenju uzrokovane nižim koeficijentom inteligencije^[21]. Ista studija je pokazala da su 94% dece koja imaju specifične smetnje u učenju muškog pola. Ovo se odražava na slabiji uspeh u školi, na slabija postignuća u akademskom obrazovanju, a ona mogu da se ispolje u različitim domenima, uključujući pisanje, čitanje, razumevanje, spelovanje, pa i matematičke sposobnosti^[22].

Deca sa NF 1 su pod povećanim rizikom od razvoja teškoća u oblasti egzekutivnih funkcija, posebno onih u vezi sa planiranjem i organizacijom^[20, 23]. Više od polovine dece pokazuje supkliničke smetnje u oblasti egzekutivnih funkcija^[24]. Radna memorija i planiranje/rešavanje problema su više pogođeni nego inhibitorna kontrola i kognitivna fleksibilnost^[25]. Ovaj deficit je isprepleten i sa drugim aspektima kognitivnog funkcionisanja. Disegzekutivni sindrom može da bude povezan sa poremećajima pažnje i da se znatno pogorša kako se povećava kompleksnost zadataka^[26]. Primena tehnika neuroimidžinga pokazuje da su problemi egzekutivnih funkcija povezani sa disfunkcijom u desnoj prednjoj frontalnoj oblasti i u srednjim frontalnim arealima mozga^[27].

Poremećaj vizuospacijalnih sposobnosti NF 1 najčešće postoji na planu vizuospacijalne percepcije što je prepoznatljivo još u predškolskom periodu^[28]. Ove smetnje povezane su sa disfunkcijom vizuelnog korteksa^[27]. Osobe sa vizuospacijalnim smetnjama imaju problem sa vizuelnom obradom stimulusa zbog neefikasne mreže desne hemisfere^[29].

Oko 80% obolelih pokazuje različite govorno-jezičke poremećaje, kao što su usporen rani razvoj govora, sporije obožavanje rečnika, sintaksičke, semantičke i fonološke poremećaje govora^[2]. Fluentnost je uglavnom očuvana, a neke studije govore o problemima u receptiv-

nom i ekspresivnom govoru^[26]. U predškolskom periodu vidljiv je deficit govornih sposobnosti kod dece sa NF 1, što može kasnije da ima uticaj na učenje i socijalizaciju^[28]. Na planu jezika često se uočava verbalno izražavanje u kratkim, po strukturi jednostavnim rečenicama. U dužim rečenicama često dolazi do gramatičkih grešaka^[30]. U izgovoru preovlađuju distorzije i supstitucije glasova, ali i potpune omisije finalnih konsonanata u rečima, a artikulacioni poremećaji su češći kod devojčica, nego kod dečaka^[31]. U malom broju slučajeva govorni poremećaji mogu biti povezani sa rastom tumora u orofaringealnoj regiji^[2].

Određena istraživanja su se bavila i verbalnim pamćenjem, gde mogu biti prisutni deficiti. Ovi poremećaji mogu biti u vezi sa vizuelnim procesiranjem i pažnjom^[29].

Osobe sa NF 1 su često motorički nespretni, imaju slabije razvijenu grubu i finu motoriku, produženo vreme reakcije u jednostavnim motoričkim zadacima, kao i nedovoljnu motoričku koordinaciju^[2]. Mogu se zapaziti i oštećenja na planu vizuomotorne integracije, ali i koordinacije oko-ruka^[32]. Wessel i saradnici^[31] ističu kasnije sazrevanje grube i fine motorike kod ove kategorije bolesnika.

Meta-analiza pruža određene dokaze o učestalijoj simptomatologiji autizma kod dece sa NF 1^[33], ali prisustvo određene simptomatologije ne podrazumeva i postavljanje kliničke dijagnoze autizma. Treba imati na umu da ograniče-

ni, repetitivni obrasci ponašanja, kao i poremećaji u socijalnom i komunikacionom domenu mogu biti objašnjeni deficitima pažnje, egzekutivnih funkcija i jezika^[33]. Iako se, prema dostupnim podacima, prevalenca autizma kod NF 1 kreće i do 25%, potrebna su dalja istraživanja koja će rasvetliti specifičnosti i sličnosti ovih entiteta.

Kvalitet života osoba sa neurofibromatozom tip 1

Rezultati meta-analize govore o povećanoj prevalenci socijalne disfunkcije u NF 1^[33]. Identifikovane su smetnje na polju socijalnih veština, ali i povećane socijalne teškoće poput izolacije i smanjenog prihvatanja od strane vršnjaka. Nedostaci u adaptivnom funkcionisanju su povezani sa poremećajem pažnje i egzekutivnih funkcija, kao i ispoljenošću simptoma^[34].

Ispitivanja kvaliteta života dece sa NF 1 su pokazala njegovu narušenost, pre svega, zavisno od manifestacija bolesti^[35, 36]. Međutim, dijagnoza NF 1 kod deteta može biti jako veliki izazov za roditelje, čiji kvalitet života, takođe, može da bude značajno oslabljen u različitim domenima^[37]. Kod adolescenata i odraslih sa NF 1, istraživanja pokazuju korelaciju između ispoljenosti simptomatologije i kvaliteta života, što se odnosi na socijalno funkcionisanje i mentalno zdravlje^[38].

Prevalenca depresije je mnogo veća nego u opštoj populaciji i kreće se od 20

do 30%^[39]. Skoro jedna trećina obolelih sa NF 1 ima emocionalne i bihevioralne probleme, a u određenom procentu prisutni su anksioznost, socijalne smetnje, hiperaktivnost i parasomnija^[33, 40].

Dijagnostika i lečenje

Zbog izuzetne heterogenosti u ispoljavanju, postavljanje konačne dijagnoze može da traje duži vremenski period^[41]. Prisustvo karakterističnih kožnih promena i određenih vrsta tumora, trebalo bi da pobudi sumnju na mogućnost postojanja NF 1 i pacijente uputi odgovarajućim stručnjacima^[42].

Lečenje je simptomatsko i svodi se na lečenje komplikacija bolesti. Pleksiformni fibromi se mogu rešiti hiruškim resekcijama, a ukoliko se javi maligna alteracija, primenjuje se radio/hemioterapija^[1]. Ortopedske komplikacije se rešavaju fizikalnom, korektivnom gimnastikom ili, u najtežim slučajevima, zahtevaju hirurško lečenje^[2]. Potrebna je sveobuhvatna neuropsihološka procena za decu sa NF 1^[43]. Kognitivni poremećaji, pridruženi ADHD i teškoće u učenju zahtevaju rane i redovne konsultacije dečijeg psihijatra, psihologa i logopeda.

ZAKLJUČAK

Klinička slika NF 1 je vrlo raznolika i težina može da varira od blaže do teže, sa brojnim somatskim komplikacijama, psihijatrijskim komorbiditetima i

teškoćama u kognitivnom i socijalnom funkcionisanju. Kognitivni poremećaji su jedna od najčešćih komplikacija, ali su i najjači prediktor prognoze i budućeg kvaliteta života. Međutim, iako je iz postojećih studija jasno da su deca sa NF 1 izložena riziku od kognitivnog oštećenja, specifičan profil deficita, kao i njegova evolucija tokom života nisu do kraja proučene. S tim u vezi, buduća istraživanja bi trebala da uzmu u obzir korelacije genotipa/fenotipa u kontekstu kognitivnog rizika. Ono što može da pruži bolju podršku osobama sa NF 1 je razvoj zdravstvenih usluga, poboljšanje na planu identifikacije, ali i povećanje svesnosti o ovoj bolesti. Važno je da stručnjaci različitih specijalnosti imaju šire znanje o teškoćama koje mogu da se jave kod osoba sa NF 1, jer se samo multidisciplinarnim lečenjem može poboljšati kvalitet života ovih osoba.

IZJAVA O KONFLIKTU INTERESA

Ne postoji konflikt interesa.

COGNITIVE PHENOTYPE IN NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1

Jelena Todorović¹
Dragan Pavlović^{2,3}
Mirna Zelić⁴
Lana Jerkić⁵

- 1 Health center Zvečan, Zvečan, Serbia
- 2 Faculty for Special Education and Rehabilitation, University of Belgrade, Belgrade, Serbia
- 3 Faculty of Philosophy, University of Belgrade, Belgrade, Serbia
- 4 Institute for sychophysiological Disorders and Speech Pathology "Prof. dr Cvetko Brajović", Belgrade, Serbia
- 5 Faculty for Special Education and Rehabilitation, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

Summary

Neurofibromatoses are a set of different genetic disorders that have a common characteristic of the appearance of nervous system tumors. There are three forms of the disease, of which type 1 neurofibromatosis (NF 1) is the most common. NF 1 is an inherited autosomal-dominant disease, with a high rate of new mutations.

In addition to the many physical manifestations and complications that occur in persons with NF 1, there are also numerous cognitive difficulties, including lower general intellectual functioning, learning difficulties, but also problems in attention, visual abilities, executive functions, and speech. Attention disorders are up to three times more common in people with NF 1, while learning disabilities are present in more than half of these

subjects. Disturbances in the field of visuospatial perception are recognisable even in the preschool period. About 80% of children with NF1 exhibit various speech and language disorders: slow early speech development, slower vocabulary enrichment, syntactic, semantic and phonological speech disorders. Disruption of executive functions will manifest itself in the areas of working memory, organisation, planning / problem solving. This will reflect as the underperformance in academic achievement. Nearly one-third of these persons have emotional and social problems.

Keywords: Neurofibromatosis type 1, cognition, ADHD, attention, executive functions, language.

LITERATURE / LITERATURA

1. Bogdanovic R, Radlovic N. Pedijatrija. In: Dimitrijevic N, editor. Neurokutani sindromi. Beograd 2016. p.1340-43.
2. Sabol Z, Sabol F. Neurofibromatoza tipa 1 – od kliničke i genetske dijagnoze do otkrivanja komplikacija i lečenja. *Medix*. 2009;15:238-47.
3. Sampson J, Thompson H, Parilo D. Caring for children with neurofibromatosis type 1. *Nursing*. 2019;49(4):30-6.
4. Heimgärtner M, Granström S, Haas-Lude K, Lark R, Mautner VF, Lidzba K. Attention Deficit Predicts Intellectual Functioning in Children with Neurofibromatosis Type 1. *International Journal of Pediatrics*. 2019:1-10.
5. Jouhilahti E-M, Visnapuu V, Soukka T, Aho H, Peltonen S, Happonen RP et al. Oral soft tissue alterations in patient with neurofibromatosis. *Clinical Oral Investigations*. 2012;16:551-8.
6. Bongiorno MR, Pistone G, Arico M. Manifestation of the tongue in Neurofibromatosis type 1. *Oral Diseases*. 2006;12:125-9.
7. Cunha KS, Rozza-de-Menezes RE, Luna EB, Almeida LM de S, Pontes RRL de A, Almeida PN, et al. High prevalence of hyposalivation in individuals with neurofibromatosis 1: a case-control study. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10(1):24.
8. Villa A, Connell CL, Abati S. Diagnosis and management of xerostomia and hyposalivation. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2014;11:45-51.
9. Pannier S. Congenital pseudoarthrosis of the tibia. *Orthopaedics & Traumatology Surgery & Research*. 2011;91:97 750-61.
10. Serdaroglu E, Konuskan B, Oguz KK, Gurler G, Yalnizoglu D, Anlar B. Epilepsy in neurofibromatosis type 1: Diffuse cerebral dysfunction. *Epilepsy & Behavior*. 2019;98:6-9.
11. North KN. Neurofibromatosis 1 in childhood. *Seminars in Pediatric Neurology*. 1998;5:231-42.
12. Ferner RE, Gutmann DH. International consensus statement on malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1. *Cancer Research*. 2002;62:1573-7.
13. Bogadi M, Keštelan S, Bakija I, Kasun B. Psychiatric disorders in patients with neurofibromatosis. *Libri Oncologi*. 2018;46(2-3):105-112.
14. Vaucheret Paz E, Lopez Ballent A, Puga C, Garcia Basalo MJ, Baliarda F, Ekonen C, et al. Cognitive profile and disorders affecting higher brain functions in

- paediatric patients with neurofibromatosis type 1. *Neurologia*. 2019;34:353-9.
15. Myers M, Maddigan A, Santa Maria M. Neurological and neuropsychiatric disorders: other. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2019;34:860-1099.
 16. Torres Nupan MM, Velez Van Meerbeke A, Lopez Cabra CA, Herrera Gomez PM. Cognitive and Behavioral Disorders in Children with Neurofibromatosis Type 1. *Frontiers in Pediatrics*. 2017;227(5):1-18.
 17. Isenberg JC, Templer A, Gao F, Titus JB, Gutmann DH. Attention skills in children with Neurofibromatosis Type 1. *Journal of child neurology*. 2013;28:45-9.
 18. Krab LC, Aarsen FK, de Goede-Bolder A, Catsman-Berrepoets CE, Arts WF, Moll HA, et.al. Impact of neurofibromatosis type 1 on school performance. *Journal of child neurology*. 2008;23:1002-10.
 19. Beaussart ML, Barbarot S, Mauger C, Roy, A. Systematic Review and Meta-analysis of Executive Functions in Preschool and School-Age Children With Neurofibromatosis Type 1. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2018;24:977-994.
 20. Hyman SI, Shores A, North KN. The nature and frequency of cognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1. *Neurology*. 2005; 65:1037-44.
 21. Hyman SI, Shores EA, North KN. Learning disabilities in children with neurofibromatosis type 1: subtypes, cognitive profile and attention-deficit-hyperactivity disorder. *Developmental medicine and child neurology*. 2006;48:973-7.
 22. North K, Hyman S, Barton B. Review Article: Cognitive deficits in neurofibromatosis 1. *Journal of child neurology*. 2002;17:605-12.
 23. Lehtonen A, Howie E, Trump D, Husom SM. Behaviour in children with neurofibromatosis type 1: cognition, executive function, attention, emotion, and social competence: Review. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2013;55:111-25.
 24. Pardej S, Lee K, Yund B, Casnar C, Klein-Tasman B. An Investigation of the Use of Computerized Attention/Executive Functioning Measures with School Age Children with Neurofibromatosis Type 1. Poster prezentovan: The Gatlinburg Conference on Research and Theory in Intellectual and Developmental Disabilities. 2020; San Diego, California.
 25. Cosyns M, Mortier G, Janssens S, Bogaert F, D'Hondt S, Van Borsel J. Articulation in schoolchildren and adults with neurofibromatosis type 1. *Journal of Communications Disorders*. 2012;45(2).111-20.
 26. Lorenzo J, Barton B, Arnold SS, North KN. Cognitive features that distinguish preschool-age children with neurofibromatosis type 1 from their peers: A matched case-control study. *The Journal of Pediatrics*. 2013;163:1479-83.
 27. Baudou E, Nemmi F, Biotteau M, Maziero S, Peran P, Chaix Y. Can the Cognitive Phenotype in Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Be Explained by Neuroimaging? A Review. *Frontiers in Neurology*. 2020;10:1373.
 28. Barton B, North K. Social skills of children with neurofibromatosis type 1. *Developmental medicine and child neurology*. 2004;46:553-63.
 29. Dembitz A, Sabol Z. Komunikacijske poteškoće kod osoba oboljelih od neurofibromatoze. *Istraživanja na području defektologije* 1992:117-21.
 30. Oostenbrink R, Spong, de Goede-Bolder A, Landgraf JM, Raat H, Moll HA. Parental

- reports of health-related quality of life in young children with neurofibromatosis type 1: influence of condition specific determinants. *Journal of Pediatrics*. 2017;151:182-186.
31. Wessel LE, Gao F, Gutmann DH, Dunn CM. Longitudinal analysis of developmental delays in children with neurofibromatosis type 1. *Journal of Child Neurology*. 2013;28(12):1689-93.
 32. Rietman AB, Van der Vaart T, Plasschaert E, Nicholson B, Oostenbrink R, Krab L, et al. Emotional and behavioral problems in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *American Journal of Medical Genetics*. 2017;1-10.
 33. Rietman AB, Van der Vaart T, Plasschaert E, Nicholson B, Oostenbrink R, Krab L, et al. Emotional and behavioral problems in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *American Journal of Medical Genetics*. 2017;1-10.
 34. Eby NS, Griffith JL, Gutmann DH, Morris SM. Adaptive functioning in children with neurofibromatosis type 1: relationship to cognition, behavior and magnetic resonance imaging. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2019;61:972-978.
 35. Spuijbroek At, Oostenbrink R, Landgraf JM, Rietveld E, de Goede-Bolder A, van Beeck EF et al. Health-related quality of life in preschool children in five health condition. *Quality Life Research*. 2011;20:779-86.
 36. Krab LC, Oostenbrink R, de Goede-Bolder A, Aarsen FK, Elgersma Y, Moll HA. Health-related quality of life in children with neurofibromatosis type 1: contribution of demographic factors, disease-related factors, and behavior. *Journal of Pediatrics*. 2009;154:420-425.
 37. Vranceanu AM, Merker VL, Park E, Plotkin SR. Quality of life among adult patients with neurofibromatosis 1, neurofibromatosis 2 and schwannomatosis: a systematic review of the literature. *Journal of Neurooncology*. 2013;114:257-262.
 38. Wang DL, Smith KB, Esparza S, Leigh FA, Muzikansky A, Park ER, et al. Emotional functioning of patient with neurofibromatosis tumor suppressor syndrome. *Genet. Med. Off. J. Am. Coll. Med. Genet*. 2012;14:977-82.
 39. Cimino PJ, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1. *Handbook of Clinical Neurology*. 2018;148:799-811.
 40. Chisholm AK, Anderson VA, Pride NA, Malarbi S, North KN, Payne JM. Social Function and Autism Spectrum Disorder in Children and Adults with Neurofibromatosis Type 1: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychology Review*. 2018;28(3):317-40.
 41. Kang E, Kim YM, Seo GH, Oh A, Yoon HM, Ra YS et al. Phenotype categorization of neurofibromatosis type 1 and correlation to NF1 mutation types. *Journal of Human Genetics*. 2020;65:79-89.
 42. Ly KI, Blakeley JO. The Diagnosis and Management of Neurofibromatosis Type 1. *Medical Clinics of North America*. 2019;103(6):1035-1054.
 43. Hou Y, Allen T, Wolters P, Toledo-Tamula M, Martin S, Baldwin A et al. Predictors of cognitive development in children with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2020.

Jelena Todorović

jelena.milisavljevic90@gmail.com