

# Le radiologue : cet expert de la NF1 qui s'ignore

Adnan Hassani, Albane RAY

Service d'imagerie pédiatrique et fœtale

CHU ROUEN Charles Nicolle

## **Introduction :**

La neurofibromatose de type 1 (NF1), ou maladie de Van Recklinghausen, est une maladie génétique avec une prévalence de 1/3000 à 1/6000 (la plus fréquente des maladies rares). La transmission est autosomique dominante avec 50% de mutation de novo du gène NF1 (gène suppresseur de tumeur). La pénétrance de la maladie est quasi complète mais l'expression clinique est très variable.

Le diagnostic est basé sur des critères cliniques et para-cliniques datant de 1988 et révisés en 2021 avec l'apparition d'un critère génétique (Tableau en annexe).

Ces critères comportent notamment les manifestations dermatologiques caractéristiques de la NF1 que sont les tâches café au lait et les lentigines axillaires et inguinales (sortes de taches de rousseur en localisations inhabituelles, voir photos en annexe), ainsi que les neurofibromes cutanés et sous cutanés.

Les autres atteintes caractéristiques de la NF1 sont représentées par les atteintes ophtalmologiques (nodules iriens de Lisch), les atteintes cérébrales et des voies optiques (OBNI et gliomes des voies optiques), les atteintes osseuses (scoliose, pseudarthrose des os long, dysplasie du sphénoïde) et les neurofibromes plexiformes (NFP).

Parmi les autres atteintes et manifestations de la NF1 on peut citer : les atteintes vasculaires, intéressant notamment les artères cervico-encéphaliques et les artères rénales, les troubles endocriniens (puberté précoce volontiers associée au gliome hypothalamique) et les troubles des apprentissages.

La maladie expose également à un sur-risque de tumeur maligne, notamment à l'âge adulte, au premier rang desquelles on retrouve les tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques (MPNST) développées à partir d'un NFP, mais également les gliomes cérébraux, les néoplasies endocriniennes (phéochromocytome), les leucémies, les cancers du sein et de l'ovaire, les mélanomes...

La multiplicité et la grande variabilité d'expression clinique de ces atteintes explique les difficultés de prise en charge de ces patients, ainsi que la disparité des types de prise en charge d'un centre à l'autre. De manière générale, la coordination des différentes spécialités intervenant dans cette pathologie représente un défi pour tous les centres prenant en charge des patients NF1.

Certains centres ont recours à des consultations multidisciplinaires, d'autres à des hôpitaux de jours, certains centres ont opté pour des consultations par un référent NF1 qui adresse ensuite aux différents spécialistes. Bien souvent il n'existe aucune de ces dispositions et les patients

sont suivis en fonction de leur atteinte prédominante et souvent de manière assez arbitraire par un des spécialistes intervenants dans la pathologie. Cela peut être le dermatologue (référence historique), l'oncologue pédiatre, le neuropédiatre, l'ophtalmologue, le généticien voire le chirurgien pédiatre.

Au milieu de tout ça, le radiologue occupe une place centrale et au carrefour de la grande majorité des prises en charge du patient porteur de NF1.

Au cours de sa formation, tout interne de radiologie a entendu parler de la NF1 et de ses multiples atteintes en imagerie (cf les nombreux posters et/ou topos disponibles sur les sites des sociétés savantes d'imagerie). Il est également fort probable qu'il ait eu à réaliser des examens d'imagerie pour des patients atteints de NF1 au cours de son cursus, que ce soit en imagerie pédiatrique ou adulte. Les connaissances moyennes du radiologue sur cette thématique sont généralement bien plus élevées que chez bon nombre de spécialistes et de pédiatres. Néanmoins, peu de radiologues comptent parmi les experts officiels de cette pathologie (aucun radiologue au sein des différents sites de coordination de la NF1, centre de coordination = Hôpital Henri Mondor à Créteil) et peu de radiologues participent aux réunions de consensus sur le sujet.

Au total, l'implication du corps radiologique dans la prise en charge de cette pathologie semble tout à fait insuffisant au regard de ses compétences et de ses connaissances sur le sujet : « le radiologue, cet expert de la NF1 qui s'ignore ».

Le but de cet ED est d'identifier les situations où le radiologue, par sa vigilance, son réseau de correspondant et son expertise, peut améliorer la prise en charge des patients porteurs de NF1.

### **Diagnostic de NF1 :**

Le radiologue est très fréquemment en première ligne du diagnostic de NF1. Au regard de la grande proportion de néo-mutations (50%) et de la variabilité d'expression clinique, avec nombreux patients non diagnostiqués, il n'y a bien souvent aucune notion d'hérédité lors de l'enquête initiale. Le diagnostic est alors porté sur un faisceau d'arguments cliniques et para-cliniques.

Le radiologue est ainsi fréquemment amené à dépister des anomalies radiologiques entrant dans le spectre des atteintes de la NF1 sans pour autant être en mesure de diagnostiquer formellement la maladie (un seul critère). C'est alors un très bon exemple de ce que l'examen clinique peut apporter au radiologue dans sa pratique quotidienne. En effet, en pratiquant une inspection minutieuse du tégument chez ces patients, il est alors tout à fait aisé de poser formellement le diagnostic de NF1 en cas de mise en évidence de tâches café au lait ou de lentigines axillaire et/ou inguinales.

L'examen du tégument doit bien évidemment se faire sous une bonne lumière et il convient donc d'adopter le « réflexe de l'interrupteur » devant toute anomalie suspecte de NF1, comme par exemple une tuméfaction des parties molles (notamment en salle d'échographie plongée dans l'obscurité). Il est à noter que ce réflexe est également extrêmement rentable pour l'ensemble des autres étiologies de tuméfaction des parties molles (malformations vasculaires à flux lent, malformation vasculaires à flux rapide, hémangiome...).

L'intérêt pour le patient est alors double, car en plus de bénéficier d'un diagnostic sur des lésions ou des troubles présents parfois depuis des années, il fait alors face à un médecin expert de sa maladie, qui est en mesure de faire un bilan rapide des autres atteintes

potentielles, de lui procurer une information globale sur sa maladie et de l'adresser aux correspondants idoines au vu des atteintes recensées, voire d'anticiper les examens complémentaires à effectuer (radiographie EOS pour statique du rachis, IRM cérébrale et des voies optiques, IRM des parties molles...).

#### *Neurofibrome plexiforme (NFP) :*

Les anomalies radiologiques permettant d'évoquer le diagnostic de NF1 peuvent être de plusieurs types et l'on peut citer parmi les plus fréquentes la mise en évidence d'une lésion évocatrice de NFP.

Le NFP est une tumeur de la famille des PNST (peripheral nerve sheath tumour), à l'instar des schwannomes et des neurofibromes. Il s'agit en l'occurrence d'un sous-type de neurofibrome et il s'agit donc d'une tumeur nerveuse bénigne. Il se définit par son organisation en plexus (network-like) à partir d'un rameau nerveux.

Ce NFP est très souvent congénital ou à apparition précoce dans la vie, et augmente progressivement de taille au cours de la croissance, avec un pic de vitesse de croissance qui se situerait dans la petite enfance. Il peut être de localisation ubiquitaire avec toutefois quelques localisations préférentielles (orbitaire, para-rachidien). Il peut être à développement profond, sous cutané ou cutané.

Jusqu'à 50% des patients atteints de NF1 ont au moins un NFP. Contrairement à ce qui est parfois avancé, ce n'est pas une tumeur pathognomonique de NF1, bien qu'extrêmement évocatrice.

Cliniquement, la peau est discrètement irrégulière en surface et peut être le siège d'une hypertrichose, d'une hyperpigmentation ou d'un épaissement. À la palpation, on peut retrouver une sensation de « sac de vers » (Photo d'un NFP du talon et de la malléole interne en annexe).

Les complications potentielles de ces NFP augmentent en fréquence avec la croissance et sont d'ordre neurologiques (compression), fonctionnelles, algiques ou esthétiques. Le risque de dégénérescence maligne est très élevé à l'âge adulte (médiane 20-40 ans), avec une fréquence de transformation estimée entre 5 et 10%. La dégénérescence se fait alors sous la forme d'un sarcome de haut grade : la tumeur maligne des gaines nerveuse périphérique ou MPNST (Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumour). Cette tumeur d'évolution en général assez lente est de très mauvais pronostic et est une des grandes causes de la diminution de l'espérance de vie dans la population NF1.

Cette transformation maligne est une des raisons de la surveillance régulière des NFP volumineux à l'âge adulte. Cependant il faut noter qu'il n'existe pas de critère fiable pour le diagnostic de transformation maligne et que cette hypothèse est évoquée en cas de modification clinique et/ou radiologique rapide. De récentes publications ne retrouvent pas de différence significative de sensibilité pour le PET scanner versus l'IRM avec injection dans cette indication. Au final, seule l'analyse histologique permet de faire le diagnostic formel de transformation maligne et l'imagerie doit alors également permettre de localiser la zone tumorale à privilégier pour la biopsie.

Une bonne connaissance de la sémiologie des NFP en imagerie est utile à plusieurs égards : si elle permet dans certains cas d'aboutir au diagnostic de NF1, elle permet également de dépister ces NFP chez des patients NF1 connus, afin d'organiser un suivi spécifique, voire de

poser l'indication d'un traitement ciblé. Il existe en effet depuis quelques années une thérapie ciblée anti-MEK ayant l'AMM chez l'enfant dans le cadre des NFP symptomatiques non accessibles à une résection complète : le selumetinib. Les premiers retours d'expérience concernant cette thérapeutique tendent à montrer une plus grande efficacité et une meilleure tolérance chez les enfants les plus jeunes. On rappelle en effet que le pic de vitesse de croissance des NFP se situe dans la petite enfance, et les effets indésirables les plus fréquents de cette molécule sont les désordres cutanés comme l'acné, touchant préférentiellement les adolescents.

De plus, la mise en évidence de signes cliniques de NF1 devant une lésion évocatrice de NFP permet alors de se passer d'une preuve histologique et donc d'un geste invasif comme une biopsie radioguidée ou chirurgicale.

Le bilan IRM permet alors en général de faire le bilan de l'éventuelle opérabilité de ce NFP, avec comme impératif de faire le bilan topographique complet et précis de la lésion et notamment de ses rapports avec les structures nobles. Le protocole IRM doit alors être le plus simple possible pour ne pas prolonger excessivement la durée de l'examen (risque de mouvements augmentant proportionnellement avec le temps passé dans la machine !). Il n'y a pas d'intérêt à l'injection de produit de contraste et seule une exploration en T2 avec saturation de la graisse dans les 3 plans est requise dans ce cas. Dans le même esprit, et dans la grande majorité des cas, une épaisseur de coupe de 3 mm est largement suffisante et on évitera les séquences 3D qui n'augmentent pas les performances de l'examen et qui en allongent par contre significativement la durée. On notera au passage que l'évaluation volumétrique de ce type de lésion est devenue extrêmement précise grâce aux outils de segmentation semi-automatisée disponibles sur la plupart des logiciels de post traitement et que pour bénéficier d'une évaluation volumétrique fiable sur ces lésions en général volumineuses, il vaut mieux bénéficier d'un bon outil de segmentation traitant des coupes épaisses que d'un mauvais outil de segmentation traitant des coupes millimétriques.

La sémiologie en imagerie du NFP est relativement évocatrice en montrant une lésion aux multiples ramifications, avec structures serpiginieuses coalescentes prenant un aspect en « sac de vers » sur le trajet de troncs nerveux. La mise en évidence d'images « en cible » intra-lésionnelles est assez évocatrice. L'échographie retrouve une masse hypoéchogène en général assez peu vascularisée en Doppler tandis que l'IRM retrouve une lésion en hypersignal T2 relativement franc. L'aspect scannographique est lui assez peu spécifique en montrant une lésion hypodense prenant peu le contraste, sans franche distinction de l'organisation en plexus.

#### *Les autres modes de découverte de la NF1 en imagerie :*

Parmi les autres anomalies du spectre de la NF1 possiblement dépistées par un examen d'imagerie on peut citer la tumeur intra-crânienne et notamment le gliome des voies optiques ou le gliome hypothalamique.

Une NF1 doit également être évoquée devant un syndrome de Moya-moya et tout autre dysplasie artérielle cervicale ou intracrânienne. Dans le cadre de ces dysplasies artérielles cervico-encéphaliques il existe donc un sur-risque d'AVC ischémique et hémorragique au sein de la population NF1, notamment en âge pédiatrique. Tout AVC de l'enfant, surtout s'il est associé à une dysplasie artérielle, doit donc faire évoquer l'hypothèse d'une NF1 sous-jacente.

Lors d'un bilan d'HTA, la découverte d'une sténose des artères rénale doit faire rechercher d'autres signes de NF1. Les sténoses des artères rénales en contexte de NF1 intéressent généralement les ostia et sont fréquemment bilatérales.

En cas de NF1 connue, la découverte d'une HTA doit faire rechercher avec attention une sténose des artères rénales, et la difficulté de l'échographie Doppler chez les plus petits impose de recourir facilement à l'angioscanner dans ce contexte. Chez les patients plus âgés, l'autre hypothèse à envisager est celle du phéochromocytome.

La découverte d'une scoliose d'emblée sévère ou d'aggravation rapidement progressive est également un mode de découverte de la NF1. La dystrophie vertébrale est fréquemment associée, soit présente d'emblée, soit apparaissant secondairement en lien avec l'aggravation de la scoliose.

### **Les indications d'imagerie dans la NF1 :**

La maîtrise des bonnes indications d'imagerie dans le cadre de la NF1 est bien évidemment un sujet radiologique et bien que les recommandations soient relativement claires (PNDS), les pratiques varient également largement selon les centres.

Il n'existe en théorie aucune indication à un examen d'imagerie systématique en contexte de NF1 en dehors de l'IRM des voies optiques dans le cadre du dépistage du gliome des voies optiques chez l'enfant jeune.

Ce dépistage débute en théorie dès le diagnostic mais en raison de la très faible fréquence de gliome invalidant dans les premiers mois de vie, le dépistage débute généralement entre un et deux ans. Une fois encore les pratiques divergent à ce sujet : certains praticiens estiment que la faible incidence de gliome symptomatique dans les premières années de vie rend peu pertinent ce type de dépistage. La littérature semble toutefois montrer que le dépistage précoce du gliome des voies optiques améliore le pronostic visuel à long terme.

A contrario, l'IRM de dépistage du gliome des voies optiques n'est plus recommandée dès lors que l'enfant est en âge de se soumettre à un examen ophtalmologique de bonne qualité avec champ visuel. Dans la pratique il n'est pas rare de recevoir des demandes de dépistage IRM au-delà de cet âge, et le rôle du radiologue dans cette situation est alors de rappeler les bonnes indications d'IRM au médecin demandeur.

La question de l'injection de produit de contraste dans le suivi du gliome des voies optiques déjà diagnostiqué est un « serpent de mer » qui a occupé les débats pendant des années au sein de la communauté radiologique pédiatrique. Les dernières publications sur le sujet semblent cependant trancher clairement cette question en faveur de la non-injection systématique de produit de contraste dans le suivi des gliomes des voies optiques chez l'enfant. Cette attitude est guidée par un grand nombre d'étude montrant l'absence de corrélation entre prise de contraste et croissance tumorale ou altération du champ visuel, ainsi que par les données montrant l'accumulation des sels de gadolinium dans les tissus, notamment dans le parenchyme cérébral, en lien avec les injections de produit de contraste répétées.

En contexte de dépistage ou lors du suivi d'une lésion cérébrale ou des voies optiques connue, il apparaît également intéressant de réaliser au moins une fois une angiographie des artères cervicales et des artères intracrâniennes à la recherche de dysplasie vasculaire. On rappelle que cette dysplasie expose le patient NF1 à un sur-risque d'AVC ischémique et hémorragique et il semblerait que les dysplasies vasculaires cérébrales soient plus fréquentes en cas de gliome des voies optiques.

En ce qui concerne la pathologie osseuse, les indications de radio sont larges et guidées par l'examen clinique. Le bilan de statique (rachis et membres inférieurs) est dans l'idéal réalisé par technique EOS pour des raisons de radioprotection. On rappelle ici que l'enfant porteur de NF1 est à sur-risque de développement de néoplasies, notamment de sarcomes des tissus mous, et que la notion de radioprotection est primordiale chez ces enfants.

L'IRM est également formellement indiquée dans le cadre du bilan pré-chirurgical de scoliose. Il convient alors de rechercher des anomalies endocanalaies, mais également des ectasies dures et des dystrophies vertébrales (notamment pédiculaires). Le bilan topographique d'éventuels NFP péri-rachidiens sera également utile au chirurgien pour planifier ses voies d'abord.

Le scanner est également fortement recommandé lors du bilan pré-opératoire de scoliose en contexte de NF1, afin de dépister une luxation costo-transversaire avec procidence intra-foraminale de l'extrémité costale proximale. Si cette condition est présente, le premier temps opératoire d'une chirurgie de scoliose consistera en une résection costale proximale pour prévenir le risque de compression médullaire lors de la réduction de la scoliose. Notons également que cette condition peut être responsable d'une contusion médullaire sur une chute d'apparence banale avec parésie secondaire sans lésion traumatique osseuse visible.

Certains auteurs recommandent de réaliser des IRM corps entier pour dépister les NFP. Cette modalité d'imagerie qui a déjà prouvé son utilité dans d'autres indications comme l'ostéite chronique multifocale ou le dépistage de tumeur maligne en contexte de mutation p53, aurait comme intérêt de dépister des NFP à une phase pré-symptomatique et donc de pouvoir intervenir plus tôt sur un plan chirurgical, ou bien de guetter de manière plus attentive l'apparition de symptômes pour poser l'indication d'un traitement médical. Un autre intérêt de ce type de dépistage serait de pouvoir identifier les individus présentant un grand nombre de NFP et donc à risque accru de dégénérescence maligne à un âge plus avancé.

Parmi les arguments en défaveur de cet examen systématique on peut citer la lourdeur de la prise en charge globale de cette maladie, déjà à l'origine de certains perdus de vue, qui ne ferait que s'accroître avec ce type de dépistage. On peut également parler de l'anxiété générée par ces explorations et l'attente de leur résultat, ainsi que de l'augmentation des incidentalomes et de la morbidité qui en découle (biopsies chirurgicales ou radioguidées, souvent sous anesthésie générale chez l'enfant).

### **Conclusion :**

A l'heure de la nécessaire mutation de la radiologie vers une plus grande implication dans la prise en charge des patients, la NF1 constitue un parfait exemple de pathologie pour laquelle le radiologue possède une expertise qui lui autorise à participer activement aux différentes étapes de la prise en charge. A la faveur de ses connaissances transversales sur le sujet et de sa maîtrise des enjeux et des options thérapeutiques, il est en mesure de transformer le pronostic de la maladie à plusieurs niveaux. Tout d'abord sur un plan diagnostique, avec des patients parfois en errance et pour lesquelles une expertise iconographique couplée à des connaissances cliniques simples permet bien souvent d'aboutir au diagnostic et parfois d'éviter des explorations inutiles et potentiellement morbides. Ensuite, en étant en première ligne dans le dépistage des complications de la maladie et en étant en mesure de guider la prise en charge thérapeutique, notamment sur la problématique des neurofibromes plexiformes (NFP), en étant le garant d'un bilan d'imagerie préopératoire de bonne qualité et en aidant le chirurgien dans

son analyse, ou alors en étayant l'indication d'un éventuel traitement médical (NFP symptomatique et non accessible à une résection complète).

Dans un contexte comme celui de la NF1, où la coordination des différentes spécialités est un challenge pour beaucoup de centres, le radiologue peut jouer un rôle de facilitateur de la prise en charge en s'appuyant notamment sur son réseau de correspondant, ainsi que celui de garde-fou en s'assurant que tous les versants de la maladie soient identifiés et pris en charge comme il se doit.

### Critères diagnostiques de NF1 révisés en 2021

**A. En l'absence de parent atteint de NF1, le diagnostic de NF1 est posé chez un individu lorsqu'au moins deux critères sont présents parmi les suivants :**

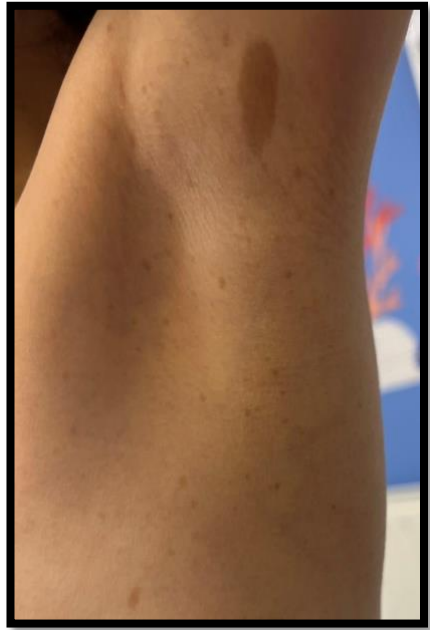
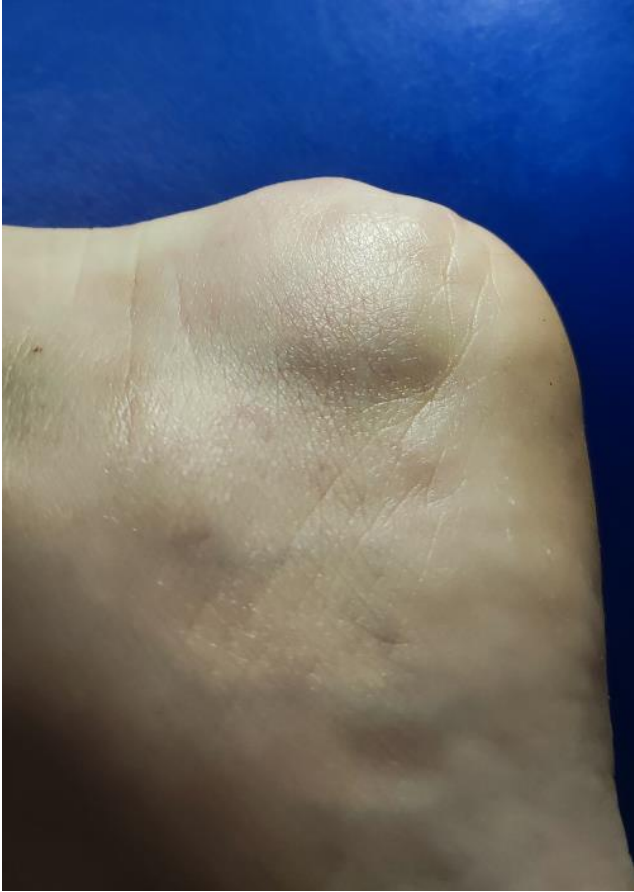
Au moins six TCL de plus de 5 mm de diamètre chez un enfant pré-pubère et de plus de 15 mm chez un individu pubère.
Des lentigines dans les plis axillaires et/ou inguinaux. * #
Au moins deux neurofibromes quel qu'en soit le type, ou un neurofibrome plexiforme.
Un gliome des voies optiques.
Au moins deux nodules de Lisch identifiés à l'examen à la lampe à fente, ou au moins deux anomalies choroïdiennes (CA) - définies comme des taches hyper-réfléctives mises en évidence en tomographie par cohérence optique (OCT) / sur les clichés en proche infra-rouge (NIR).
Une lésion osseuse identifiée parmi les suivantes : dysplasie du sphénoïde **, courbure antérolatérale du tibia ou pseudarthrose d'un os long.
Un variant pathogène hétérozygote du gène NF1, avec une fraction allélique de 50% dans un tissu apparemment normal tels que les globules blancs.

**B. Chez un enfant qui présente un parent répondant aux critères diagnostiques de NF1 spécifiés en A, la présence d'au moins un critère de A permet de poser le diagnostic de NF1.**

\* : Si seules sont présentes les TCL et les lentigines, le diagnostic le plus probable est celui de NF1 mais le patient peut exceptionnellement présenter une autre pathologie dont le syndrome de Legius.

# : Au moins un des deux types de lésions pigmentées (TCL ou lentigines) doit être de topographie bilatérale.

\*\* : La dysplasie d'une aile sphénoïdale ne constitue pas un critère indépendant en cas de neurofibrome plexiforme orbitaire homolatéral.



Landry, J. P., Schertz, K. L., Chiang, Y. J., Bhalla, A. D., Yi, M., Keung, E. Z., ... & Torres, K. E. (2021). Comparison of cancer prevalence in patients with neurofibromatosis type 1 at an academic cancer center vs in the general population from 1985 to 2020. *JAMA Network Open*, 4(3), e210945-e210945.

Viskochil D, Linscott LL. Volumetric MRI in Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Comes of Age to Help Determine Initiation and Monitoring of Targeted Therapies for Plexiform Neurofibromas. *Acad Radiol*. 2018 Feb;25(2):141-143. doi: 10.1016/j.acra.2017.11.003. Epub 2017 Dec 13. PMID: 29248317.

Schmalhofer ML, Farschtschi S, Kluwe L, Mautner VF, Adam G, Well L, Ristow I. Whole-body MRI-based long-term evaluation of pediatric NF1 patients without initial tumor burden with evidence of newly developed peripheral nerve sheath tumors. *Orphanet J Rare Dis*. 2024 Nov 4;19(1):412. doi: 10.1186/s13023-024-03420-6. PMID: 39497113; PMCID: PMC11536773.

Wang S, Mautner VF, Buchert R, Flibotte S, Suppa P, Friedman JM, Heran MKS. Alterations in brain morphology by MRI in adults with neurofibromatosis 1. *Orphanet J Rare Dis*. 2021 Nov 2;16(1):462. doi: 10.1186/s13023-021-02097-5. PMID: 34727946; PMCID: PMC8561988.

*Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Neurofibromatose 1, Centre de référence labellisé Neurofibromatoses, 2021*

Kotch C, Si SJ, Desai K, Caminada P, Lo Russo FM, Li Y, Liu GT, Avery RA, Fisher MJ. The impact of changes in gadolinium-enhancement on disease progression in children with neurofibromatosis type 1-associated optic pathway glioma: a retrospective analysis. *J Neurooncol*. 2023 Sep;164(3):741-747. doi: 10.1007/s11060-023-04468-3. Epub 2023 Oct 7. PMID: 37803102.

Maloney E, Perez FA, Iyer RS, Otto RK, Wright JN, Menashe SJ, Hippe DS, Shaw DWW, Stanescu AL. Non-inferiority of a non-gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging follow-up protocol for isolated optic pathway gliomas. *Pediatr Radiol*. 2022 Mar;52(3):539-548. doi: 10.1007/s00247-021-05226-1. Epub 2021 Nov 9. PMID: 34751813.

Starekova, J., Pirasteh, A., & Reeder, S. B. (2024). Update on gadolinium-based contrast agent safety, from the AJR special series on contrast media. *American Journal of Roentgenology*, 223(3), e2330036.

Rony C, Aharoni S, Halevy A. The Utility of Early Brain MRI for Patients with Neurofibromatosis Type 1 and Optic Pathway Glioma: A Long-Term Follow-Up in a Tertiary Referral Hospital. *Neuropediatrics*. 2022 Oct;53(5):370-375. doi: 10.1055/a-1816-8746. Epub 2022 Apr 5. PMID: 35381604.

Ko WS, Kim SJ. Direct comparison of the diagnostic accuracy of 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-d-glucose PET/CT and MRI for the differentiation of malignant peripheral nerve sheath tumour in neurofibromatosis type I: a meta-analysis. *Clin Radiol*. 2024 Feb;79(2):142-149. doi: 10.1016/j.crad.2023.10.021. Epub 2023 Nov 3. PMID: 37968227.

Dacher JN, Zakine S, Monroc M, Eurin D, Lechevallier J, Le Dosseur P. Rib displacement threatening the spinal cord in a scoliotic child with neurofibromatosis. *Pediatr Radiol*. 1995;25(1):58-9. doi: 10.1007/BF02020851. PMID: 7761168.

Ahlawat S, Fayad LM, Khan MS, Bredella MA, Harris GJ, Evans DG, Farschtschi S, Jacobs MA, Chhabra A, Salamon JM, Wenzel R, Mautner VF, Dombi E, Cai W, Plotkin SR, Blakeley JO; Whole Body MRI Committee for the REiNS International Collaboration; REiNS International Collaboration Members 2016. Current whole-body MRI applications in the neurofibromatoses: NF1, NF2, and

*schwannomatosis. Neurology. 2016 Aug 16;87(7 Suppl 1):S31-9. doi: 10.1212/WNL.0000000000002929. PMID: 27527647; PMCID: PMC5578359.*

*Gross AM, Wolters PL, Dombi E, Baldwin A, Whitcomb P, Fisher MJ, Weiss B, Kim A, Bornhorst M, Shah AC, Martin S, Roderick MC, Pichard DC, Carbonell A, Paul SM, Therrien J, Kapustina O, Heisey K, Clapp DW, Zhang C, Peer CJ, Figg WD, Smith M, Glod J, Blakeley JO, Steinberg SM, Venzon DJ, Doyle LA, Widemann BC. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. N Engl J Med. 2020 Apr 9;382(15):1430-1442. doi: 10.1056/NEJMoa1912735. Epub 2020 Mar 18. Erratum in: N Engl J Med. 2020 Sep 24;383(13):1290. doi: 10.1056/NEJMx200013. PMID: 32187457; PMCID: PMC7305659.*

*Porquet, A., & Amini-Adle, M. (2023). Les dysplasies vasculaires dans la neurofibromatose de type 1 (FIMARAD). Annales de Dermatologie et de Vénéréologie-FMC, 3(8), A51-A52.*

*Akshintala S, Baldwin A, Liewehr DJ, Goodwin A, Blakeley JO, Gross AM, Steinberg SM, Dombi E, Widemann BC. Longitudinal evaluation of peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1: growth analysis of plexiform neurofibromas and distinct nodular lesions. Neuro Oncol. 2020 Sep 29;22(9):1368-1378. doi: 10.1093/neuonc/noaa053. PMID: 32152628; PMCID: PMC7523449.*