

11234

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DE SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL GENERAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA  
DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA  
OFTALMOLOGÍA

**“MANIFESTACIONES  
NEUROFTALMOLOGICAS EN PACIENTES  
CON NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1 Y 2 “**

**TESIS DE POSTGRADO**

PARA OBTENER EL TITULO DE:

**OFTALMOLOGÍA**

0351295

PRESENTA:

**DRA. GABRIELA NOEMÍ MARTÍNEZ HERNÁNDEZ**

ASESORES:

**DRA. MERCEDES DEL PERPETUO SOCORRO LÓPEZ NOVELO  
DRA. ASTRID VILLAVICENCIO TORRES**

MEXICO, D.F.

SEPTIEMBRE 2005.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Gabriela Noemí Martínez Hernández

FECHA: 29 Septiembre 05

FIRMA: Gabriela Noemí

JEFE DE ENSEÑANZA

Dr. José Luis Matamoros Tapia



UMA Dr. G.G.G. "La Raza" DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

DIRECTOR DE TESIS:

*M. Yolanda del Perpetuo Socorro López Novelo*  
Dra. Mercedes Yolanda del Perpetuo Socorro López Novelo

Médico de base servicio neuroftalmología

UMA E Dr. G.G.G. "La Raza"

ASESOR METODOLÓGICO:

Dra. Astrid Villavicencio Torres

Medico adscrito al servicio de oftalmología

UMA E HG GGG CMN "La Raza"

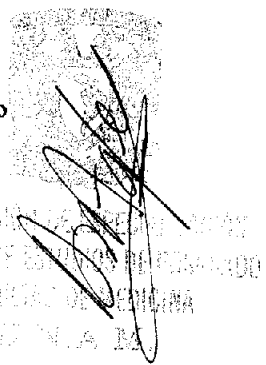
*Gabriela Noemí*

TESISTA:

Dra. Gabriela Noemí Martínez Hernández

Residente tercer año de oftalmología

UMA E Dr. G.G.G. "La Raza"



**DEDICADO:**

- ❖ A mi amigo inseparable: DIOS
- ❖ A los luceros de mi camino: MIS PADRES
- ❖ A quienes motivan mis pasos: MIS HERMANAS
- ❖ A mi yo: LUIS

**AGRADEZCO A:**

- mis ASESORES DE TESIS: por su tiempo, esfuerzo y paciencia.
- mis COMPAÑEROS DE RESIDENCIA: por sus enojos, tristezas y alegrías.
  - mis MAESTROS: por su apoyo académico y estima.
  - mis PACIENTES: por su entrega.

## **PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN**

### **TÍTULO:**

**MANIFESTACIONES NEUROFTALMOLOGICAS EN PACIENTES CON NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1 Y 2**

### **INSTITUCIÓN:**

**UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD, HOSPITAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CMN "LA RAZA"**

### **INVESTIGADORES:**

#### **TESISTA:**

**Dra. Gabriela Noemi Martínez Hernández**

**Residente tercer año de oftalmología**

**UMAE Dr. G.G.G. "La Raza"**

#### **DIRECTOR DE TESIS:**

**Dra. Mercedes Yolanda del Perpetuo Socorro López Novelo**

**Médico de base servicio neuroftalmología**

**UMAE Dr. G.G.G. "La Raza"**

#### **ASESOR METODOLOGICO:**

**Dra. Astrid Villavicencio Torres**

**Medico adscrito al servicio de oftalmología**

**UMAE HG GGG CMN "La Raza"**

**SEPTIEMBRE 2005**

# ÍNDICE

HOJA DE PRESENTACIÓN.....	1
MARCO TEÓRICO.....	4
• ANTECEDENTES.....	4
• PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	10
• JUSTIFICACIÓN.....	10
• OBJETIVOS.....	11
MATERIAL Y METODOS.....	11
• VARIABLES DEL ESTUDIO.....	12
• DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.....	17
TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	17
RESULTADOS.....	17
• GRAFICA I.....	18
• TABLA I.....	19
• TABLA II.....	19
• TABLA III.....	20
• GRAFICA II.....	21
• FIGURA 1.....	22
• FIGURA 2.....	23
• TABLA IV.....	24

**DISCUSIÓN.....25**

**CONCLUSIONES.....28**

**BIBLIOGRAFIA.....29**



## **MANIFESTACIONES NEURÓFTALMOLOGICAS EN PACIENTES CON NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1 Y 2.**

### **MARCO TEORICO:**

#### **ANTECEDENTES**

El conocimiento de la historia natural, genético y clasificación de las diferentes formas de neurofibromatosis ha cambiado. De las clasificaciones numéricas de neurofibromatosis propuestas en el pasado, sólo la neurofibromatosis 1 (Nf1) y neurofibromatosis 2 (Nf2) ha mostrado ser claro en niveles clínicos y moleculares. (1)

El término de neurofibromatosis involucra varios desórdenes claros que comparten muchas características pero difieren claramente del uno al otro. La definición de los tipos de neurofibromatosis depende de la ocurrencia, el número y la distribución de las manchas café con leche, los tumores del sistema nervioso (neurofibromas y schwannomas) y los hallazgos oftalmológicos.(1)

Riccardi en 1982, propuso una clasificación de neurofibromatosis que incluyó siete tipos y una octava categoría para casos "de modo no especificado". Gortin agregó luego dos categorías adicionales: el "tipo gastrointestinal" de tipo VIII y tipo IX "neurofibromatosis"/Noonan" (la cual aún esta en controversia). En el presente, la clasificación más usada continúa siendo la que recomendó en 1987 la Conferencia del Consenso de NIH en Neurofibromatosis, Nf1 reemplaza al clásico término 'Von Recklinghausen' o 'neurofibromatosis periférica' o múltiples neurofibromatosis y Nf2 reemplazar 'neurofibromatosis acústico bilateral' o "neurofibromatosis central". (1,5)

La **NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1** es la forma más común de neurofibromatosis, más frecuente en los **hombres**, con una **incidencia** estimada al nacimiento de 1/2,500 y una **frecuencia** de la enfermedad, de aproximadamente 1/4,500. (1)

Las **características clínicas** de Nf1 pueden implicar cualquier órgano. Es esta variabilidad, y lo impredecible de su inicio, lo que lo hace una enfermedad difícil para su manejo. (1)

Es útil considerar las características clínicas en tres grupos: *características mayores, características menores y complicaciones.*

Los *hallazgos mayores* definen los principales lugares donde se presentan las manchas café con leche, en la axila e ingles, alrededor de la base del cuello y sobre el tronco. Presentan los neurofibromas y nódulos periféricos de Lisch. Estos están presentes en la mayoría de los individuos afectados y forman la base para los criterios diagnósticos.(1,5)

Casi todos pacientes Nf1 en la edad adulta tienen neurofibromas dérmicos. Estos son nódulos discretos de consistencia suave, casi gelatinosa y en color violáceo, dentro de la dermis y la epidermis y se mueven pasivamente con la piel. Son raramente dolorosos, a veces causan picazón, y puede aparecer en cualquier área del cuerpo. El modelo de crecimiento es imprevisible, con períodos del crecimiento rápido seguido por quiescencia relativa. Los neurofibromas dérmicos muy raramente experimentan cambios sarcomatosos. Una forma menos común de neurofibroma periférico es el neurofibroma nodular, que está presente en cerca de 5% de los pacientes Nf1. Estos tumores se desarrollan subcutáneos en los troncos periféricos del nervio, y tiene una consistencia más firme y márgenes más agudamente definidos. Son palpados bajo la piel o encontrados en partes más profundas del cuerpo y a menudo ocasionan los síntomas neurológicos, inclusive dolor. (1,5)

Los *hallazgos menores* representan algunas de las características secundarias e incluyen macrocefalia, estatura corta, xantogranulomas juveniles, angiomas, las anomalías de hipertelorismo y torácicas (inclusive pectus excavatum y pectus carinatum). Estas características están presentes en un número significativo de pacientes pero no son tan específicas como para ser usadas para el diagnóstico. (1,5)

Las *complicaciones* de la enfermedad, hacen Nf1 una condición con un pronóstico incierto. Su ocurrencia no se puede predecir, aún dentro de las familias con historia de neurofibromatosis. (1)

*Deterioro intelectual.* Aproximadamente 30-60% de niños Nf1 tiene dificultades para el aprendizaje, que son relativamente leves y no progresivas. Sólo alrededor de 3 a 8% de niños con Nf1 tiene retardo mental (definido como un  $IQ < 70$ ). Estos modelos, sin embargo, se excedieron en otros 296 estudios. En pacientes sometidos a evaluación psicológica se encontraron registros más altos en el desempeño verbal y tiene dificultades particulares con la orientación espacial visual, en la atención, y la memoria a corto plazo, la escritura y el cálculo. Tienen también un deterioro de la coordinación gruesa y fina. El número de lesiones hiperdensas típicas visto en la imagen por resonancia magnética del cerebro en pacientes Nf1) o la expresión alterada de neurofibroma en el cerebro puede justificar los déficit de cognoscitivos en Nf1, pero no ha habido el consenso de la opinión entre

investigadores de los tumores cerebrales. *Tumores cerebrales*. Los gliomas son complicaciones bien reconocidas de Nf1, que puede surgir en todo o cualquier parte del cerebro. Los sitios de predilección, sin embargo, son la vía óptica, el tallo de cerebro y cerebelo. Meduloblastomas y ependimomas se reportan también en Nf1. 1. Gliomas del nervio óptico. Estos son astrocitomas pilocíticos, que causan la expansión del nervio óptico y se pueden esparcir en una dirección posterior al quiasma óptico y, por lo tanto, en el nervio óptico opuesto o en el tálamo o la cápsula interna, dirige eventualmente a la obstrucción de la circulación del líquido cefalorraquídeo condicionando hidrocefalia. La edad pico para desarrollar un glioma del nervio óptico en Nf1 es 4.9 años. Aproximadamente 15 a 20% de pacientes Nf1 pueden tener gliomas del nervio óptico, pero sólo 1-5% desarrolla síntomas, manifestado por baja visual, alteración en la percepción de colores y alteraciones campimétricas. El deterioro visual de acuerdo a la localización del glioma por RM fue reportado: en 25% de los pacientes con glioma en nervio óptico, 33% en quiasma, 62% postquiasma. La progresión clínica, una vez que los *síntomas oftalmológicos* aparecen, es rara (<5%), y en casos raros una involución espontánea se ha documentado. Los pacientes sintomáticos se quejan de empeoramiento en la agudeza y la pérdida visual en los campos periféricos, y en el examen oftalmológico pueden permitir el reconocimiento temprano del daño a la percepción del color, tortuosidad de venas retinianas, la atrofia óptica, estrabismo o alteraciones pupilares. La presencia de proptosis en la pubertad puede sugerir la ampliación rápida del tumor y la extensión al hipotálamo. Los nódulos de Lisch son un componente de NF1 y, cuando presenta, son incluidos en los criterios diagnósticos clínicos para NF1 pero el encontrarse de forma aislada, no se considera diagnóstico. (1,4,5,7,10,11)

### Criterios diagnósticos de neurofibromatosis tipo 1

1. 6 o > manchas café con leche de >0,5 cm. Ø en edad prepuberal y >1,5 cm. Ø en edad adulta.
2. 2 o más neurofibromas cutáneos o presencia de un neurofibroma plexiforme.
3. Maculas lentiginosas (efelides) axilares.
4. Glioma óptico.
5. 2 ó más nódulos de Lisch
6. Lesiones óseas: displasia de las alas del esfenoides, adelgazamiento del cortex con o sin pseudoartrosis.
7. Familiar en primer grado afecto.

Los protocolos para el descubrimiento temprano de gliomas del nervio óptico en Nf1 incluyen la evaluación oftalmológica completa, anual en los nuevos casos diagnosticados y en los niños menores de 6 años hasta la edad de 10 años y posteriormente cada 2 años hasta la edad de 25 años. (1,5)

El tratamiento temprano es innecesario y no cambia el resultado clínico. Sin embargo, la quimioterapia (carboplatino y vincristina) es el primer tratamiento elección porque tiene menos efectos colaterales que otras formas; radioterapia es inicialmente más efectiva pero no influye en el resultado a plazo largo. La eliminación de estos tumores es incompatible con la visión, así que las únicas indicaciones para la escisión son lesiones unilaterales. (1,5)

El protocolo recomendado para niños con Nf1 deberá tener una revisión anual para controlar progresión de enfermedad, particularmente con respecto al desarrollo de complicaciones. (1,)

La revisión de adultos debe incluir una revisión anual de síntomas y un chequeo de presión sanguínea. La reevaluación más frecuente sólo debe ser dictada por algún síntoma excepcional que necesite ser controlando. (1)

La **NEUROFIBROMATOSIS TIPO 2 Nf2** es mucho menos común que la Nf1, con una **incidencia** estimada del nacimiento de alrededor de **1 en 33,000** y una **frecuencia** sintomática de **1 en 210,000**. (1)

Las **características clínicas** causan significativamente más morbilidad y mortalidad que en otras formas de neurofibromatosis. Los individuos con Nf2 pueden tener: (1) un *tipo severo* (Wishart) de la enfermedad con síntomas generalmente presentes antes de la edad de 25 años y con numerosos tumores (>3), que requiere la intervención quirúrgica repetida, en tal caso ellos a menudo no sobreviven pasados los 50 años de edad; (2) un *subtipo intermedio* (Gardner) con síntomas que se presentan posterior a los 25 años de edad, menor número de tumores (a menudo bilateral), de lento crecimiento, generalmente compatible con la vida, más allá de los 50 años. En la Nf2 los criterios diagnósticos más RECIENTES recomiendan dos categorías de pacientes: *Casos confirmados* o definidos que incluye a los individuos que cursan con schwannoma vestibular (SV) bilateral, una historia familiar de Nf2 (pariente en primer grado) ó (SV) unilateral diagnosticado en menores de 30 años de edad y cualquiera de dos, de los siguientes hallazgos: meningioma, glioma, schwannoma, opacidad subcapsular posterior de cristalino, catarata cortical juvenil. *Casos presuntivos* o probables Nf2, pacientes que tiene (SV) diagnosticado antes de los 30 años de edad, más por lo menos uno de meningiomas siguientes: glioma, schwannoma, opacidad subcapsular posterior, catarata cortical juvenil ó tener múltiples meningiomas (2 o más). Notablemente, Nf2 se puede presentar en la niñez temprana en aproximadamente 15% de pacientes afectados. Las presentaciones clínicas incluyen: Tumores de sistema nervioso central: 1. Schwannomas Vestibular. 2. de Meningiomas. 3. Tumores Gliales. Los hallazgos periféricos, incluyen manchas café con leche 6 o más y no se relacionan con otras anomalías pigmentarias. *Hallazgos oftalmológicos*: catarata capsular posterior o cortical o ambas, en aproximadamente el 80% de los individuos, causando sintomatología visual significativa en sólo un 2% de los pacientes. Otras características oculares son hamartomas de retina, membranas de epiretinianas, hamartomas combinado del epitelio pigmentado de la retina y retina sensorial y gliomas del nervio óptico. Se encontró que un 33.3% de los pacientes tiene deterioro visual en un o ambos ojos, directamente o indirectamente relacionados con la enfermedad. Las causas de disminución de la agudeza visual fueron cataratas, daño en la vía óptica, hamartomas maculares y opacidades corneales. (1,2,3,5,6,8,9,11)

El seguimiento para individuos afectados debe incluir una evaluación anual con imagen de resonancia magnética, audiometría y estudios potenciales evocados para evaluación

funcional auditiva y oftalmológica e imágenes espinales. Para individuos con riesgo para Nf2 una IRM normal a la edad de 16 o 18 años reduce el riesgo de heredar la condición. Una IRM normal a los 30 años de edad, hace la herencia muy improbable, menos en familias de comienzo tardío, y puede justificar el cese de la selección formal. El tratamiento quirúrgico de individuos con Nf2 es complejo y debe ser limitado probablemente a centros especializados con neurocirujanos experimentados. La decisión de si se operan temprano los schwannomas vestibulares o se espera hasta que los síntomas o una completa sordera resulte, debe ser coordinado por todos los peritos de un equipo para Nf2. La tasa del crecimiento debe ser controlada por IRM 6-12 meses. (1)

La edad media de presentación en edad pediátrica es de 2 años según Laura J. Balcer et al, y 8.6 años (rango, 1-29), según Sureka Thiagalingam et cols. (7,17)

Kosa E y cols. hicieron una revisión de 1986 a 2002 en Hungría, encontrando 18 niños con diagnóstico de neurofibromatosis tipo 1, encontrando en los 18 manchas café con leche, en 4 neurofibroma cutáneo, en 3 neurofibroma plexiforme, las manifestaciones oculares encontradas fueron: neurofibroma cutáneo en papado superior en 1 paciente, nódulos de Lish en el iris en 5 casos, glioma del nervio óptico en 3 casos, en un caso fue inoperable, concluyendo que la causa más severa de daño visual, fue el glioma en nervio óptico y que las decisiones terapéuticas, deben ser individualizadas.(12)

Ruggieri M y cols. realizaron un estudio en Estados Unidos de América, retrospectivo de 1990 a 1998 y un estudio prospectivo de 1998 a 2004, incluyendo 24 pacientes con neurofibromatosis tipo 2, 10 hombres, 14 mujeres con un rango de edad de 4 a 22 años, encontrando que los principales diagnósticos de referencia encontrados fueron, opacidad subcapsular de cristalino, estrabismo y ambliopía.(13)

Ysunari y cols. en su revisión de pacientes con neurofibromatosis tipo 1 en Japón, reportan una prevalencia de 76% para los nódulos de Lish y 29% para neurofibromas cutáneos palpebrales, en 33 ojos de los 17 pacientes estudiados.(14)

Feucht M y cols., en Alemania encontraron como principales manifestaciones oftalmológicas cataratas, hamatomas retinianos en pacientes con neurofibromatosis tipo 2. (15)

Kreusel KM, reporta que las principales alteraciones oftalmológicas en pacientes con neurofibromatosis tipo 1, son los nódulos de Lisch, los cuales son un importante criterio

diagnóstico, menciona que el glioma óptico, puede encontrarse tanto intraorbitario como intracraneal y la forma intraorbitaria puede causar protusión del globo ocular y ceguera eventual. La extensión del tumor por detrás de quiasmo óptico, empeora el pronóstico visual. El neurinoma plexiforme intraorbitario es asociado con desarrollo anormal de los huesos orbitario y glaucoma infantil. (16)

Sureka Thiagalingam et cols, realizaron un estudio en Sydney Australia de 1990 a 2002, en pacientes con neurofibromatosis tipo 1, registrando 54 pacientes, de los cuales 27 fueron hombres y 27 mujeres, con presencia de glioma óptico 17 en nervio óptico derecho y 7 en nervio óptico izquierdo y 16 pacientes de forma bilateral, el 42.6% manifestó sintomatología ocular, 18.5% cursó con proptosis, 1 paciente nistagmus y en 46.3% se encontró atrofia óptica. (17)

### **PREGUNTA DE LA INVESTIGACIÓN:**

¿Cuál es la prevalencia de deterioro visual medido por cambios en la agudeza visual, campos visuales y discriminación de colores, en los pacientes con neurofibromatosis y cuales las alteraciones oculares responsables de dicho deterioro visual?

### **JUSTIFICACIÓN:**

El término de neurofibromatosis, comprende varios desórdenes que comparten muchas características, pero difieren claramente uno del otro. La definición de los tipos de neurofibromatosis depende de la ocurrencia, el número y localización de manchas café con leche, los tumores del sistema nervioso central y los hallazgos oftalmológicos.

Los meningiomas del nervio óptico y los hamatomas retinales extensos, encontrados en la neurofibromatosis pueden causar pérdida visual en los primeros años de vida y ambos forman parte del diagnóstico diferencial con el retinoblastoma.

Aproximadamente 15 a 20% de pacientes Nf1 pueden tener gliomas del nervio óptico, pero sólo 1-5% desarrolla síntomas. Los síntomas oftalmológicos son pérdida visual y pérdida de la visión campimétrica, en ocasiones imperceptibles por los pacientes, las cuales se manifiestan en la exploración oftalmológica con pérdida de la identificación de colores, atrofia óptica, dilatación y tortuosidad de venas, estrabismo y anomalías pupilares.

Aunque parte importante para el diagnóstico de Neurofibromatosis son los hallazgos oculares, existe poca información con respecto al deterioro visual que puedan presentar. La

visión puede encontrarse afectada en cantidad (líneas en la cartilla de Snell o disminución del campo visual) o en calidad (percepción de colores, sensibilidad al contraste). Estas alteraciones pueden repercutir en el desarrollo laboral de los pacientes, por lo que conocerlas es importante.

## **OBJETIVOS:**

### **PRIMARIOS**

- Conocer la prevalencia de manifestaciones oftalmológicas en pacientes con neurofibromatosis tipo 1 y tipo 2 referidos a la consulta de neurooftalmología de la UANL en el HG CMN "La Raza"
- Observar la existencia de deterioro en la agudeza visual, campos visuales y discriminación de colores en estos pacientes y las manifestaciones oftalmológicas responsables del deterioro.

### **MATERIAL Y METODOS**

- **DISEÑO DEL ESTUDIO:**

Observacional, descriptivo, retrospectivo, transversal, clínico.

- **UNIVERSO DE TRABAJO:**

Pacientes de cualquier edad y sexo con diagnóstico de neurofibromatosis tipo 1 y tipo 2, referidos a la consulta de neurooftalmología en el periodo de enero 2000 a mayo 2005, en el HG CMN "La Raza".

- **CRITERIOS DE SELECCIÓN:**

- **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Se incluyeron los expedientes de pacientes de cualquier edad y sexo con diagnóstico de neurofibromatosis tipo 1 y tipo 2 que acudieron a la consulta de neurooftalmología en el periodo de enero 2000 a mayo 2005, en el HG CMN "La Raza".

Se registraron los expedientes que contaron con exploración oftalmológica completa que incluía agudeza visual, campos visuales y prueba para percepción de colores.



visión puede encontrarse afectada en cantidad (líneas en la cartilla de Snell o disminución del campo visual) o en calidad (percepción de colores, sensibilidad al contraste). Estas alteraciones pueden repercutir en el desarrollo laboral de los pacientes, por lo que conocerlas es importante.

## **OBJETIVOS:**

### **PRIMARIOS**

- Conocer la prevalencia de manifestaciones oftalmológicas en pacientes con neurofibromatosis tipo 1 y tipo 2 referidos a la consulta de neurooftalmología de la UBA, HG CMN "La Raza"
- Observar la existencia de deterioro en la agudeza visual, campos visuales y discriminación de colores en estos pacientes y las manifestaciones oftalmológicas responsables del deterioro.

### **MATERIAL Y METODOS**

- **DISEÑO DEL ESTUDIO:**

Observacional, descriptivo, retrospectivo, transversal, clínico.

- **UNIVERSO DE TRABAJO:**

Pacientes de cualquier edad y sexo con diagnóstico de neurofibromatosis tipo 1 y tipo 2, referidos a la consulta de neurooftalmología en el periodo de enero 2000 a mayo 2005, en el HG CMN "La Raza".

- **CRITERIOS DE SELECCIÓN:**

- **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Se incluyeron los expedientes de pacientes de cualquier edad y sexo con diagnóstico de neurofibromatosis tipo 1 y tipo 2 que acudieron a la consulta de neurooftalmología en el periodo de enero 2000 a mayo 2005, en el HG CMN "La Raza".

Se registraron los expedientes que contaron con exploración oftalmológica completa que incluía agudeza visual, campos visuales y prueba para percepción de colores.

#### ○ CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Se excluyeron aquellos expedientes de pacientes con otras alteraciones oftalmológicas diferentes a las esperadas en la neurofibromatosis que interfirieron con la agudeza visual, discriminación de colores y campimetría.

#### ○ CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

Se eliminaron los expedientes incompletos.

#### **VARIABLES DEL ESTUDIO:**

##### • DETERIORO VISUAL:

- Definición conceptual: Es la disminución de la función visual en cuanto a cantidad y calidad.

- Definición operacional: Se midió con los siguientes indicadores: Agudeza visual, campos visuales y discriminación de colores. Se consideró que había deterioro visual, si uno o más de los indicadores es menor a lo normal. Se consideró Agudeza visual normal 20/20 con o sin corrección óptica. Se consideraron campos visuales como normal cuando no se registraron escotomas. Se consideró la discriminación de colores como normal cuando se lean correctamente las 21 tablas.

##### • AGUDEZA VISUAL:

- Definición conceptual: medición angular, relacionando la distancia de prueba con el objeto más pequeño que se puede ver a esa distancia.

- Definición operacional: se registró la agudeza visual al momento del estudio oftalmológico, del expediente clínico.

- Escala: nominal ordinal

Categorías: 20/20, 20/40, 20/50, 20/70, 20/100, 20/200, cuenta dedos, percibe movimientos de manos, percepción de luz, no percibe luz.

- **CAMPOS VISUALES :**

- **Definición conceptual:** es la medición de la agudeza visual, durante la fijación central, usando objetos en movimiento o estímulos luminosos estáticos.

Escotoma: es el lugar en el campo visual, donde el objeto no es visto.

Escotoma relativo: es el área, en el campo visual, donde los objetos en prueba de baja luminiscencia no son vistos, pero los de mayor luminiscencia si.

Escotoma absoluto: es el área donde el objeto en prueba no es visto.

- **Definición operacional:** se registró el resultado de la perimetría, obtenida del expediente clínico.

Escala: nominal.

Categorías: escotoma absoluto, escotoma relativo, sin alteración campimétrica.

- **DISCRIMINACIÓN DE COLORES:**

- **Definición conceptual:** habilidad de discernir e identificar los colores.
- **Definición operacional:** se registró el número de cartillas de Ishihara correctamente leídas, obtenida del expediente clínico.
- **Escala:** numérica discontinua.

Categorías: Número de cartillas leídas correctamente (0 a 21)

- **ALTERACIONES OCULARES**

**Definición conceptual:** Cambios con respecto a lo que se considera normal en la anatomía y fisiología ocular

**Definición operacional:** Se registró del expediente con respecto a los siguientes indicadores:

- **PUPILAS:**

- **Definición conceptual:** evaluación de la integridad de las vías visuales aferentes y eferentes.

**Isocoria:** cuando ambas pupilas se encuentran del mismo tamaño.

**Anisocoria:** cuando hay una diferencia mayor de 2mm entre una pupila y otra.

**Reflejo foto motor:** respuesta de las fibras pupilomotoras ipsilaterales al ojo estimulado con un haz luminoso, a través de la vía parasimpático, evaluando su integridad.

**Reflejo consensual:** respuesta de las fibras pupilomotoras contralaterales al ojo estimulado con un haz luminoso, a través de la vía parasimpático, evaluando su integridad.

**Defecto pupilar aferente:** la señal neural cuantitativa que varía con la cantidad de luz que entra en los ojos es conducida por las células ganglionares retinianas hacia el núcleo pretectal, en donde se transforma en una orden motora para el control del tamaño pupilar y es transmitido por el nervio motor ocular común hacia el iris de ambos ojos. Este reflejo es patológico.

- **Definición operacional:** se registró el resultado de la exploración de los reflejos pupilares, obtenida del expediente clínico en cuanto a reflejo foto motor, reflejo consensual, defecto pupilar aferente e isocoria y anisocoria.

- **Escala:** nominal dicotómica

- **Categorías:** Presente, Ausente.

- **MOVILIDAD OCULAR:**

- **Definición conceptual:** evaluación de la alineación ocular y motilidad ocular.

**Foria:** tendencia latente hacia la desalineación de los ojos que ocurre solamente cuando la binocularidad es interrumpida.

**Tropia:** desviación manifiesta que esta presente cuando ambos ojos están abiertos.

**Endo:** desviación hacia adentro.

**Exo:** desviación hacia afuera.

**Hipo:** desviación hacia abajo.

**Hiper:** desviación hacia arriba.

- **Definición operacional:** se registró el resultado de la exploración de la motilidad ocular, obtenido del expediente clínico.

- **Escala:** nominal

**Categorías:** Endoforia, exoforia, endotropía, exotropía, hipoforia, hipotropía, hiperforia, hipertropía, nistagmus.

- **ANEXOS OCULARES:**

- **Definición conceptual:** examinación externa ocular, que incluye inspección, palpación y auscultación .

**Proptosis:** desplazamiento del globo ocular vertical u horizontalmente

**Neurofibromas:** tumor de tejidos derivados de células nerviosas (neuro) y tejido fibroso (fibroma) cutánea o subcutánea.

**Manchas café con leche:** hiperpigmentación de la capa basal de la epidermis, con bordes bien definidos, mayor 1.5cm: se producen por un aumento de la melanina (pigmento de la piel).

- **Definición operacional:** se registró el resultado de la exploración de los anexos oculares, obtenido del expediente clínico.

- **Escala:** nominal dicotómica: presente, ausente.

- **SEGMENTO ANTERIOR:**

- **Definición conceptual:** examinación magnificada de los tejidos transparentes o translúcidos del ojo en un corte seccional con la lámpara de hendidura.

**Nódulos de Lisch:** hamatomas del iris, consisten en el desarrollo de pápulas amarillentas o parduscas, de 1-2 mm de diámetro.

**Catarata:** opacidad del cristalino en cualquiera de sus divisiones, capsula posterior y/o anterior, cortical anterior y/o posterior, nuclear.

- **Definición operacional:** se registró el resultado de la exploración biomicroscópica, obtenido del expediente clínico.

- **Escala:** nominal dicotómica: presente o ausente para cada indicador.
- **SEGMENTO POSTERIOR:**
- **Definición conceptual:** examinación de vítreo, nervio óptico, mácula, vasos retinianos y retina, con oftalmoscopia directa o indirecta.
- **Glioma del nervio óptico:** astrocitomas pilocéficos, que causan la expansión del nervio óptico.
- **Definición operacional:** se registró el resultado de la exploración oftalmoscópica directa o indirecta del segmento posterior, obtenido del expediente clínico.
- **Escala:** nominal.
- **Categorías:** normal o alterado para estructuras de polo posterior y presente o ausente para glioma de nervio óptico.

#### **VARIABLES UNIVERSALES**

- **GENERO:** Definición conceptual: Marca o distinción que señala la pertenencia de un objeto, animal o persona al sexo masculino o femenino.

**Definición operacional:** Se revisaron los expedientes para determinar el género de los pacientes estudiados.

**Escala:** Nominal dicotómica

**Categorías:** Femenino, Masculino

- **EDAD:** Definición conceptual: Tiempo que una persona ha vivido, a contar desde que nació.

**Definición operacional:** Se determinó la edad de diagnóstico de acuerdo las notas médicas en los expedientes.

**Escala:** Numérica discontinua

**Categorías:** número de años.

## DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

De los pacientes registrados durante el periodo de enero 2000 a mayo 2005 en el servicio de neurooftalmología del HG CMNR, se obtuvo el nombre y número de afiliación de los que tenían diagnóstico de neurofibromatosis. Se solicitó al archivo clínico los expedientes para su revisión. De los que cumplieron los criterios de selección se obtuvo la información para llenar la hoja de recolección de datos. La información obtenida se vació en tablas y graficas y se realizó estadística descriptiva. Se elaboró reporte final.

## TAMAÑO DE LA MUESTRA

Todos los pacientes de cualquier edad y sexo, con diagnóstico de neurofibromatosis, referidos a la consulta de neurooftalmología del HG CMN "La Raza" en el periodo de enero 2000 a mayo de 2005.

## RESULTADOS

Se revisaron los concentrados de consulta del servicio de neurooftalmología del periodo comprendido de enero 2000 a mayo 2005, para identificar a los pacientes con diagnóstico de neurofibromatosis tipo 1 y 2. Se encontraron 57 pacientes, de los cuales se localizaron en archivo del hospital 33 expedientes, reunieron criterios de selección 25, se excluyeron 5 por contar con otras alteraciones oftalmológicas diferentes a las esperadas en los pacientes con neurofibromatosis que interferían con la visión, discriminación de colores y campimetría y 3 fueron eliminados por encontrarse los expedientes incompletos.

De los 25 pacientes, 22 (88%) tuvieron diagnóstico de neurofibromatosis tipo 1 y 3 (22%) diagnóstico de neurofibromatosis tipo 2.

En los pacientes con neurofibromatosis tipo 1 el 54.5% (12) pertenecieron al sexo femenino y 45.4% (10) al sexo masculino, con una relación de 1.2:1.

El rango de edad para las mujeres fue de 1 año a 34 años con una media de 12 años y para los hombres de 1 a 52 años con una media de 11.3 años, con una desviación estandar de 0.2866 para el sexo femenino y de 0.3873 para el sexo masculino.

## DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

De los pacientes registrados durante el periodo de enero 2000 a mayo 2005 en el servicio de neuroftalmología del HG CMNR, se obtuvo el nombre y número de afiliación de los que tenían diagnóstico de neurofibromatosis. Se solicitó al archivo clínico los expedientes para su revisión. De los que cumplieron los criterios de selección se obtuvo la información para llenar la hoja de recolección de datos. La información obtenida se vació en tablas y graficas y se realizó estadística descriptiva. Se elaboró reporte final.

## TAMAÑO DE LA MUESTRA

Todos los pacientes de cualquier edad y sexo, con diagnostico de neurofibromatosis, referidos a la consulta de neuroftalmología del HG CMN "La Raza" en el periodo de enero 2000 a mayo de 2005.

## RESULTADOS

Se revisaron los concentrados de consulta del servicio de neuroftalmología del periodo comprendido de enero 2000 a mayo 2005, para identificar a los pacientes con diagnóstico de neurofibromatosis tipo 1 y 2. Se encontraron 57 pacientes, de los cuales se localizaron en archivo del hospital 33 expedientes, reunieron criterios de selección 25, se excluyeron 5 por contar con otras alteraciones oftalmológicas diferentes a las esperadas en los pacientes con neurofibromatosis que interferían con la visión, discriminación de colores y campimetria y 3 fueron eliminados por encontrarse los expedientes incompletos.

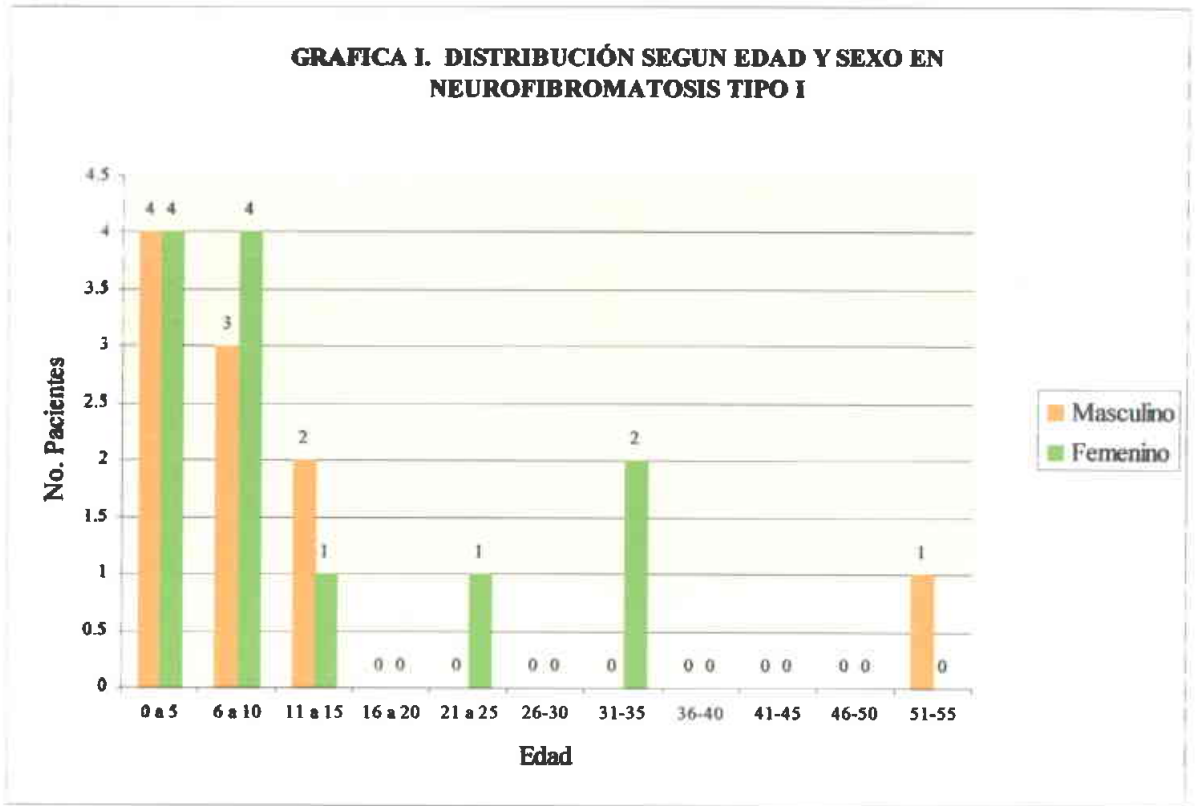
De los 25 pacientes, 22 (88%) tuvieron diagnóstico de neurofibromatosis tipo 1 y 3 (22%) diagnóstico de neurofibromatosis tipo 2.

En los pacientes con neurofibromatosis tipo 1 el 54.5% (12) pertenecieron al sexo femenino y 45.4% (10) al sexo masculino, con una relación de 1.2:1.

El rango de edad para las mujeres fue de 1 año a 34 años con una media de 12 años y para los hombres de 1 a 52 años con una media de 11.3 años, con una desviación estandar de 0.2866 para el sexo femenino y de 0.3873 para el sexo masculino.



GRAFICA I: DISTRIBUCIÓN SEGÚN EDAD Y SEXO EN NEUROFIBROMATOSIS TIPO I.



La ~~agudeza visual~~ encontrada al momento del examen neuroftalmológico se muestra en la siguiente tabla.

TABLA I. AGUDEZA VISUAL EN PACIENTES CON NEUROFIBROMATOSIS TIPO I

AGUDEZA VISUAL	NÚMERO DE PACIENTES.	%
20/20	17	38.6%
20/40	4	9.0%
20/50	3	6.8%
20/70	3	6.8%
Cuenta dedos (CD) 5m	2	4.5%
CD 4m	2	4.5%
CD 3m	2	4.5%
Percibe luz (PL)	5	11.3%
No Percibe luz (NPL)	6	13.7%

TABLA II. AGUDEZA VISUAL EN NIÑOS DE 1 A 5 AÑOS CON NEUROFIBROMATOSIS TIPO I

CD 3m	2	4.54%
CD 4m	2	4.54%
CD 5m	2	4.54%
Percibe luz	4	9.09%
No percibe Luz	6	13.73%

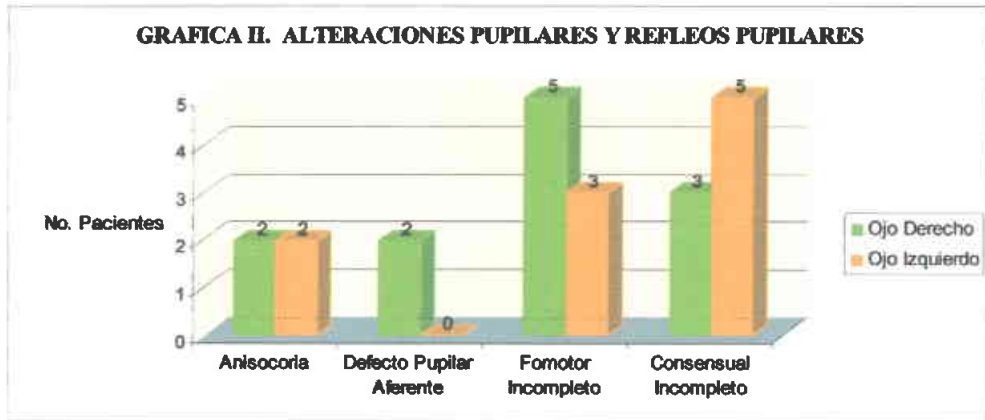
TABLA III. AGUDEZA VISUAL NORMAL O DISMINUIDA DE ACUERDO A LA EDAD.

	NORMAL PARA LA EDAD	DISMINUIDA PARA LA EDAD
0-5	3	5
6-10	4	3
11-15	1	1
21-25	0	1
31-35	1	1
51-55	1	0

La campimetría y la percepción de colores fue no valorable en 17 ojos (38.63%) de los 44, 6 (13.63%) por la edad del paciente y 11(25%) por la pérdida visual severa y de los 27 (61.36%) ojos que pudieron evaluarse ninguno tuvo alteraciones campimétricas y solo un paciente falló en una tabla de ishihara, siendo no relevante.

De los 22 pacientes, se encontró anisocoria en 2(9.09%), a expensas de midriasis de ojo derecho por presencia de glioma óptico. Las alteraciones en los reflejos pupilares fueron: defecto pupilar aferente en los 2 (4.55%) ojos derechos, reflejo fotomotor ausente en 8 (18.18%) ojos, (5derechos y 3 izquierdos), reflejo consensual ausente en 8 (18.18%) ojos, (3derechos y 5izquierdos).

## GRAFICA II. ALTERACIONES PUPILARES Y REFLEJOS PUPILARES



La **movilidad ocular** se encontró alterada en 4 pacientes (9.09%) a expensas de nistagmo.

De los 22 pacientes, 3(6.81%) presentaron neurofibroma cutáneo en párpado superior, correspondiendo 1 a párpado superior derecho y 2 a párpado superior izquierdo, como alteración en los **anexos**.

En la exploración de **segmento anterior**, 15(68.18%) pacientes, presentaron Nódulos de Lisch en ambos ojos, en ningún paciente se encontró registrado opacidades en cristalino.

En **segmento posterior** se encontró palidez de papila en 10 (22.72%) ojos, de los 44 estudiados (fig. 1).

Se encontró glioma óptico en 5 pacientes, de los cuales en 2 se presentó de forma bilateral (fig.2), 2 de forma unilateral (ambos en ojo derecho) y uno en quiasma óptico; correspondiendo una afección total de 6 ojos (13.63%) de los 44 estudiados.

Dentro de las **alteraciones sistémicas** más representativas se encontró manchas café con leche en el 100% de los pacientes, en 13 pacientes (59.09%) se presentaron nódulos cutáneos, en 6 (27.27%) de los pacientes contaban con retraso psicomotor de leve a moderado, en 1 (4.54%) se encontraba en tratamiento por epilepsia y 1 (5.54%) fue intervenido por el servicio de neurocirugía por neurofibroma en T8.

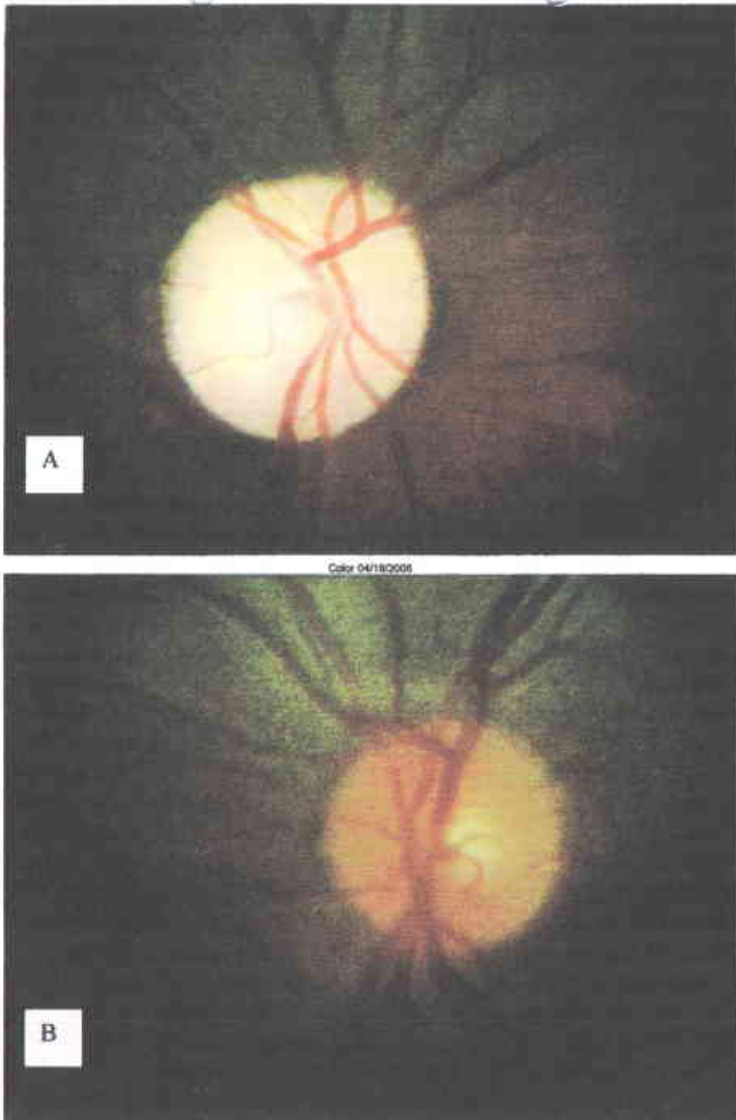
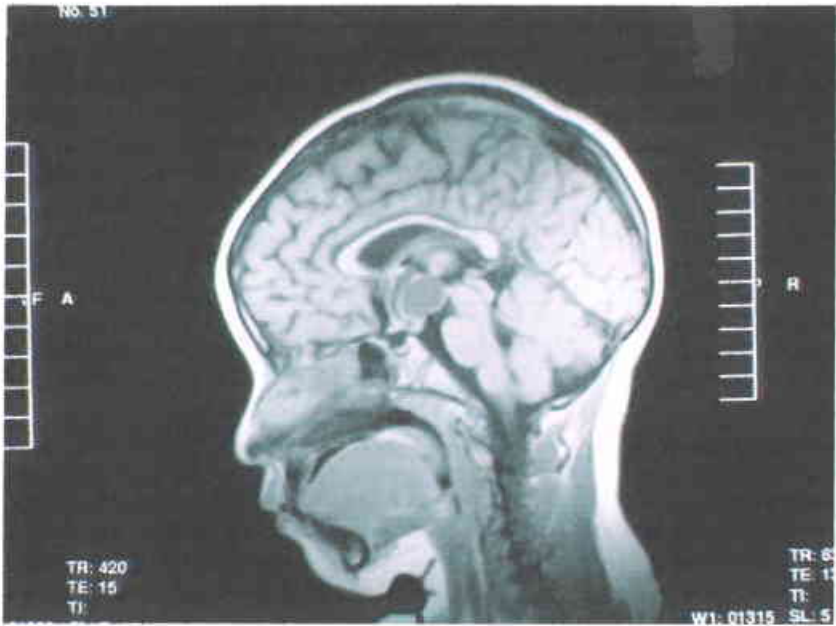


Figura.1 A) Palidez de papila derecha secundaria a glioma nervio óptico derecho en paciente con neurofibromatosis tipo 1. B) Papila izquierda normal.



A



B

Fig.2 Tomografía computada en paciente con neurofibromatosis tipo 1, con glioma óptico bilateral. A) corte sagital B) corte axial.

Con respecto a Neurofibromatosis tipo II, solo se registraron tres pacientes. Los hallazgos en estos pacientes se resumen en la siguiente tabla:

**TABLA IV RESULTADOS PACIENTES CON NEUROFIBROMATOSIS**

EDAD	SEXO	AV AO	TABLAS ISHIHARA	CAMPIMETRIA AO	REFLEJOS PUPILARES	ANEXOS AO	MOVIMIENTOS OCULARES AO	SEGMENTO ANTERIOR	SEGMENTO POSTERIOR
2	F	PMM	No valorable	No valorable	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
15	M	20/70	21	Normal	Normal	Normal	Nistagmo	Normal	Palidez papila OD
24	F	PMM	No val	No valorable	Fotomotor y consensual incompleto	normal	normal	Nódulos Lisch, opacidad capsula posterior	Palidez papila ambos ojos

## DISCUSIÓN:

El total de pacientes registrados con **neurofibromatosis tipo 1**, fue 22 pacientes en 5 años. En el estudio realizado por Sureka Thiagalingam et cols, en Sydney Australia en 12 años, registraron 54 pacientes. Kosa et al en una revisión realizada de 18 años en Hungría, encontraron 18 pacientes. (17,12)

La cantidad de pacientes recopilados en nuestro estudio en el periodo de 5 años, difiere con los resultados de otros estudios. Esto debido quizá a la baja incidencia de la enfermedad. En muchos pacientes la enfermedad no condiciona síntomas, por lo que los pacientes no solicitan atención médica en los primeros años de su enfermedad. En nuestro estudio los pacientes registrados, fueron los referidos a la consulta de neurooftalmología, provenientes del servicio de neurocirugía, genética e higiene mental principalmente. No existe una clínica de neurofibromatosis por lo que muchos de los pacientes con este diagnóstico no son referidos al servicio de neurooftalmología de forma rutinaria. Un porcentaje alto de estos pacientes contaban con una sola valoración por servicio de dermatología, neurocirugía y oftalmología, ya que son pacientes que al no presentar alteraciones que comprometan la función de los órganos a los que afecta, son referidos nuevamente a los hospitales de segundo nivel de atención, sin poder registrar su evolución. Esto involucra tanto a pacientes con neurofibromatosis tipo 1 y 2.

Concordamos con el resto de los estudios, que la **edad de diagnóstico**, para los pacientes con neurofibromatosis tipo 1, es en la edad pediátrica, en promedio de 2 años para los pacientes que presentan tumores de sistema nervioso central (incluyendo nervio óptico), y para los que no presentan tumores de sistema nervioso central de 8 a 11 años.

No encontramos predilección por el sexo femenino o masculino, al igual que otro de los estudios realizado anteriormente.

La **agudeza visual** registrada en los pacientes con neurofibromatosis tipo 1, es difícil interpretar en los pacientes menores de 4 años, debido a la poca cooperación del paciente y a que la visión de 20/20, considerada lo normal, se alcanza hasta los 5 años, cuando el sistema visual alcanza su madurez. En los niños menores de 6 años: 3 contaron con agudeza visual esperada para su edad y en 5 por debajo de la esperada para su edad, encontrando en este grupo a los 3 pacientes registrados en el estudio con no percepción de luz, por glioma de nervio óptico (2 bilateral y 1 en quiasma), ya que es en este grupo de edad, donde se



encuentra la mayor prevalencia de glioma de nervio óptico. En 2 de los 5 pacientes menores 6 años, con visión por debajo de lo esperada para su edad, se registró visión de percepción de luz, no se encontraron alteraciones oftalmológicas que justificaran la mala visión, atribuyendo a la falta de cooperación de uno y al retraso psicomotor de otro dificultando la exploración. Para los pacientes mayores de 6 años, el mayor porcentaje registró visión de 20/20, 11 de los ojos, contaron con visión inferior a ésta, que vario de 20/40 a 20/70: 9 de las cuales se justificaron por ametropía no corregida y no a alteraciones orgánicas, 1 por presencia de glioma óptico y en 1 ojo la visión registrada fue de percepción de luz, debido a la presencia de glioma de nervio óptico. Por lo que la principal causa de mala visión en nuestro estudio es la presencia de glioma de nervio óptico.

En los pacientes que pudo hacerse la **campimetría** y lectura de tablas de ishihara, para la **percepción de colores**, ninguno presentó alteraciones.

El porcentaje de neurofibromas cutáneos en parpado en nuestro estudio fue de 6.81%, comparable al 5.55% en el estudio realizado por Kosa E y cols. Yasunari y cols. en su revisión de pacientes con neurofibromatosis tipo 1 en Japón, reportan una prevalencia 29% para neurofibromas cutáneos palpebrales.(12,14).

En la exploración de **anexos**, no se encontró proptosis en los pacientes con glioma de nervio óptico, ya que a excepción de un paciente, el cual tenía reciente diagnóstico de glioma de nervio óptico, todos los demás, ya habían sido intervenidos. La manifestación encontrada fue neurofibroma en parpado superior, ameritando intervención quirúrgica en 2 pacientes debido a la ptosis que condicionó.

Ruggieri M y cols encontraron como principal manifestación en **segmento anterior** opacidad de la capsula posterior, Ysunari y cols. en su revisión reportan una prevalencia de 76% para los nódulos de Lish. Kreusel KM y cols. encontraron que las principales alteraciones oftalmológicas en segmento anterior en pacientes con neurofibromatosis tipo 1, son los nódulos de Lisch. En nuestro estudio se registro que el 68.18% de pacientes, presentaron Nódulos de Lisch en ambos ojos y no se encontró registro de opacidades en cristalino.(13,16)

En **segmento posterior**, como única manifestación se encontró palidez de papila, correspondiendo con la presencia de glioma óptico, a excepción de un paciente, en el que se registra discreta palidez difusa, sin justificación oftalmológica (este paciente se encontraba en tratamiento por epilepsia).

Martino Ruggieri reporta que el 15 a 20% de pacientes Nfl pueden tener gliomas del nervio óptico, 33% en quiasma y 62% postquiasma. Kosa E y cols reportaron glioma óptico en 16.6% de sus pacientes. Sureka Thiagalingam et cols, en su estudio realizado en Sydney Australia reportó la siguiente prevalencia de glioma óptico: 31.48% en nervio óptico derecho y 12.96% en nervio óptico izquierdo y 29.62% de forma bilateral. En el presente estudio se encontró, presencia de glioma óptico en un 13.63%, en ojo derecho 33.33%, bilateral 33.33% y en quiasma 16.66%.(1)

Como era esperado, los **reflejos pupilares**, se encontraron alterados en los ojos con afección de la vía visual, todos debido a la presencia de glioma de nervio óptico.

Dos de los pacientes con glioma (9%) presentaron nistagmus por supresión, porcentaje mayor al reportado por Sureka (1.8%). (17)

En el 100% de nuestros pacientes presentaron manchas café con leche, igual a lo reportado por Kosa E y cols., donde los 18 pacientes de su estudio presentaron esta alteración.(12)

Martino Ruggieri refiere que un 30-60% de niños Nfl tiene dificultades para el aprendizaje, en nuestro estudio se encontró en un 27.27% de los pacientes. (1)

Los datos encontrados en los pacientes con **neurofibromatosis tipo 2**, no es posible compararlos con los estudios realizados que se incluyeron en la bibliografía, ya que la muestra fue pequeña.

## CONCLUSIONES:

1. De los 25 pacientes referidos a neurooftalmología con diagnóstico de neurofibromatosis tipo 1 y 2, solo 3 no presentaron alteraciones oftalmológicas en su revisión.
2. El hallazgo oftalmológico más frecuente fueron los nódulos de Lisch.
3. La mala agudeza visual en pacientes con neurofibromatosis tipo 1 y 2 fue debida a la presencia de glioma de nervio óptico.
4. En los pacientes pediátricos sin glioma que presentaron mala agudeza visual, esta pudiera deberse a un registro menor de su agudeza visual por condiciones diferentes a las alteraciones oftalmológicas (pobre cooperación y retraso psicomotor).
5. En los pacientes que pudieron tomarse campos visuales y percepción de colores, no hubo alteración, por lo que si la agudeza visual se encuentra dentro de parámetros de normalidad, no se espera encontrar cambio en dichos estudios.

## BIBLIOGRAFIA:

1. Martino Ruggieri, The different forms of neurofibromatosis, child's nerv syst (1999)15:295-308
2. Ragge NK, Baser ME, Klein J, Nechiporuk A, Sainz J, Pulst SM, Riccardi VM. Ocular abnormalities in neurofibromatosis 2. *Am J Ophthalmology* 1995; 120:634-641
3. Bouzas EA, Parry DM, Eldridge R, Kaiser-Kupfer MI. Visual impairment in patients with neurofibromatosis 2. *Neurology* 1993;43: 622-623.
4. Gutman DH (1997) Optic pathways glioma in children with neurofibromatosis type 1: consensus statement from the Optic Pathway Glioma Task Force. *Ann Neurol* 41:143-149.
5. Riccardi VM (1992) Neurobromatosis: phenotype, natural history and pathogenesis, 2nd edn. Johns Hopkins University Press, Baltimore, pp 1±450
6. Evans, D Gareth R<sup>1</sup>; Sainio, M<sup>2</sup>; Baser, Michael E<sup>3</sup>, Neurofibromatosis type 2, Volume 37(12) 1 December 2000 pp 897-904
7. Visual loss in children with neurofibromatosis type 1 and optic pathway gliomas Relation to tumor location by magnetic resonance imaging. Laura J. Balcer MD, MSCE, Grant T. Liu MD, Gordon Heller MD, Larissa Bilaniuk MD, Nicholas J. Volpe MD, Steven L. Galetta MD, Patricia T. Molloy MD, Peter C. Phillips MD, Anna J. Janss MD, PhD, Sheila Vaughn, CRNP and Maureen G. Maguire PhD *American Journal of Ophthalmology*, Volume 131, Issue 4, Pages 442-445
8. Pseudopapilledema in neurofibromatosis type 2. *American Journal of Ophthalmology*, Volume 129, Issue 3, Pages 405-407 G. Lueder
9. Kaiser-Kupfer MI, Freidlin V, Datiles MB, Eldridge R. The association of posterior capsular lens opacities with bilateral acoustic neuromas in patients with neurofibromatosis type 2. *Arch Ophthalmol* 1989; 107:541-544.
10. Parazzini C, Triulzi F, Bianchini E, Agnatti V, Conti M, Zanalini C, Maninetti MM, Rossi LN, Scotti G,(1995) Spontaneous involution of optic pathway lesions in neurofibromatosis type I *J Neuroradiol* 16:1711-1718.
11. Garima Lal MD, Jacqueline A. Leavitt MD, Noralane M. Lindor MD and Michael A. Mahr MD Unilateral Lisch nodules in the absence of other features of neurofibromatosis *American Journal of Ophthalmology* Volume 135, Issue 4 , April 2003, Pages 567-568.
12. Kosa E, Csakvary V Neurofibromatosis type 1 in children with special consideration of ophthalmologic symptoms *Am J Hum Genet* 2002 Aug;71(2):389-94.
13. Ruggieri M; Iannetti P; Polizzi A; La Mantia I; Spalice A; Giliberto O; Platania N; Gabriele AL; Albanese V; Pavone L ; Earliest clinical manifestations and natural ç

history of neurofibromatosis type 2 (NF2) in childhood: a study of 24 patients.

Neuropediatrics 2005 Feb;36(1):21-34

14. Yasunari T; Shiraki K; Hattori H; Miki T Frequency of choroidal abnormalities in neurofibromatosis type 1. Lancet 2000 Sep 16;356(9234):988-92

15. Feucht M; Mautner VF; Richard G; NF2: Ocular, Neural and Genetic Manifestations. Klin Monatsbl Augenheilkd 2005 Apr;222(4):312-6

16. Kreusel KM; Ophthalmological manifestations in VHL and NF 1: pathological and diagnostic implications Fam Cancer 2005;4(1):43-7

17. Sureka Thiagalingam MBChB, MPH, Maree Flaherty FRANZCO, FRCOphth, Frank Billson FRANZCO, FRCOphth and Kathryn Neurofibromatosis type 1 and optic pathway gliomas Follow-up of 54 patients, Ophthalmology Volume 111, Issue 3, March 2004, Pages 568-577.