

Anormalidades vasculares retinianas en neurofibromatosis con documentación de un hamartoma vascular puro no descrito

Dr. Rafael Muci-Mendoza

Miembro Correspondiente Nacional

RESUMEN

El autor comunica la experiencia obtenida con anomalías vasculares retinianas presentes en pacientes portadores de las dos variantes mejor conocidas de neurofibromatosis: neurofibromatosis tipo 1, también llamada enfermedad de von Recklinghausen o forma “periférica” y neurofibromatosis tipo 2 (forma “central” o “acústica”).

Se presentan las historias clínicas de 11 pacientes neurofibromatosos de un total de 38 examinados en la Unidad de Neuro-Oftalmología del Hospital Vargas de Caracas, en un período de diecinueve años. De ellos sólo 2 fueron portadores de una neurofibromatosis-2 y los 9 restantes de una neurofibromatosis-1. En las dos pacientes con neurofibromatosis-2 los hallazgos retinianos predominantes fueron en una, un hamartoma combinado de la retina y el epitelio pigmentario solitario y de gran desarrollo; en la otra, se detectaron dos en un mismo ojo bajo una apariencia frustrada, con la interesante circunstancia de que en las cercanías de una de ellos se identificaron adicionalmente “vaso mellizos”, anomalía que ha sido asociada a otros hamartomas vasculares presentes en facomatosis distintas a las neurofibromatosis. Creemos se trata de la primera instancia en que estos vasos son informados en la literatura en conexión con neurofibromatosis-2. Un paciente con neurofibromatosis-1 exhibió una enfermedad oclusiva retiniana bilateral con extensas áreas isquémicas y de neovascularización, previamente descrita en la literatura en una sola ocasión y que hemos designado como “variante retinal de enfermedad de Moyamoya”, por analogía con la enfermedad del mismo nombre, hallada en la circulación cerebral de algunos enfermos con esta facomatosis y producida por obstrucción progresiva del sistema carotídeo.

Por último, 8 pacientes con neurofibromatosis-1 que constituyen la parte medular de nuestro trabajo, presentaron una variante de hamartoma vascular que a lo mejor de nuestro conocimiento, no ha sido previamente descrita en la literatura. Este hamartoma parece exhibir un amplio espectro de severidad, que va desde simples y pequeñas tortuosidades aisladas y limitadas a un corto trayecto de una vena de segundo orden, hasta otras que terminan en uno o más pequeños ovillos vasculares, para finalmente constituir una forma que designamos como “compleja”, donde se combinan, en una gran extensión retiniana, monstruosas alteraciones en vénulas y arteriolas. Finalmente, se muestra la documentación retinofotográfica correspondiente y en algunos casos angiografías fluoresceínicas demostrativas.

Palabras clave: Neurofibromatosis. Hamartoma vascular. Hamartoma combinado de la retina y el epitelio pigmentario. Vasos mellizos.

SUMMARY

The author present an experience, consisting in various retinal abnormalities, in patients with neurofibromatosis type 1, the so called von Recklinghausen disease or peripheral neurofibromatosis and neurofibromatosis type 2, also known as central or acoustic neurofibromatosis. The study considers eleven patients, two with neurofibromatosis-2, and nine with neurofibromatosis-1, out of 38 patients with neuro-fibromatosis seen during 19 years at the Neuro-ophthalmology Unit of Vargas' Hospital in Caracas. In both patients with neurofibromatosis-2, retinal findings consisted in a solitary combined hamartoma of the pigment epithelium and retina. In one of the patients, it was a very large one, while in the other, there were two of them in a forme frustrated, one exhibiting “twin vessels”, an abnormality which has been associated with other vascular hamartomas in phacomatosis different from neurofibromatosis. To the extent of our knowledge, this is the first time these vessels are described in association with

neurofibromatosis-2. Of the nine patients with neurofibromatosis-1, one had bilateral retinal occlusive disease, with extensive areas of neovascularization and ischaemia. There is one single previous such description in the literature. We propose the term, "retinal variant of Moyamoya disease", for its resemblance with its cerebral counterpart, which has been found in a few patients with this type of phacomatosis, as a consequence of progressive carotid artery occlusion.

The remaining eight patients which constitute the basis of this study, exhibited a variant of a pure vascular hamartoma, which as far as we know, has not been described until now in the literature. These hamartomas, show quite a wide spectrum of development, ranging from mere vascular tortuosities confined to second or third order venules, some of them even ending in one or more minuscule vascular tufts, to the full blown picture of a vascular monstrosity, which we call the "complex form", involving retinal arterioles and venules. Retinal photographic documentation of all cases is presented.

Key words: Neurofibromatosis. Vascular Hamartoma. Combined Pigment Epithelial and Retinal Hamartoma. Twin Vessels.

INTRODUCCIÓN

Las neurofibromatosis (NF), son un grupo de enfermedades de transmisión autosómica dominante caracterizadas por una propensión al desarrollo de múltiples hamartomas y tumores originados en la cresta neural (1). La clásica descripción de von Recklinghausen o neurofibromatosis periférica (NF-1) (1882) (2), se caracteriza por múltiples lesiones cutáneas pigmentadas (manchas "café-au-lait" y pecas axilares e inguinales), neurofibromas subcutáneos, hamartomas pigmentados del iris (nódulos de Sakurai-Lisch) (3) y predisposición para el desarrollo de tumores viscerales y en el sistema nervioso central. Múltiples informes a lo largo de los años atestiguan la fascinación que este grupo de enfermedades ha producido en la comunidad médica (1-14).

Una variante de neurofibromatosis constituida por la presencia de schwannomas vestibulares bilaterales en conjunción con manifestaciones cutáneas menos acusadas fue descrita por Wishart en 1822 (9), sin embargo, avances en biología molecular han confirmado recientemente que tales hallazgos constituyen una mutación genética diferente. En 1988, *The National Institutes of Health* de Norteamérica, convocó a una Reunión de

Consenso con la finalidad de establecer los criterios de diagnóstico de las neurofibromatosis. Fue así como se definió una nueva entidad a la cual se llamó neurofibromatosis tipo 2 (NF-2), previamente designada como forma "acústica" o "central" y se delinearon los criterios para los tipos NF-1 y NF-2 (15,16).

Al presente pues, se reconocen dos entidades distintas, que son definidas genéticamente y designadas como neurofibromatosis tipos 1 y 2 (NF-1 y NF-2), las cuales son el resultado de mutaciones ocurridas en los genes reguladores del crecimiento presentes, respectivamente, en los cromosomas 17 y 22. En los últimos cinco años se han aislado tanto el componente genético para la NF-1, llamado neurofibromina, como el correspondiente para la NF-2 designado como merlin o schwannomina. Estas sustancias genéticas funcionan como clásicos supresores tumorales. La ausencia de neurofibromina en el gene para NF-1 del ratón mutante homocigoto se acompaña de profundas anomalías en su desarrollo. En ratones heterocigotos, el defecto genético conduce a una acelerada producción de tumores. En el hombre, el gene NF-1 posiblemente funcione como un supresor de crecimiento (3)

Por tratarse de enfermedades originadas en la cresta neural, se entiende que las manifestaciones oculares y neuro-oftalmológicas sean de común ocurrencia y su aparición relacionada con la edad. Así en la NF-1, las alteraciones oculares son frecuentemente las primeras observadas y su identificación constituye un criterio para su clasificación. Por tanto, puede deducirse que los oftalmólogos, neurólogos, neuro-oftalmólogos e internistas juegan un papel crucial en el diagnóstico y en la definición de este grupo de enfermedades. Nuestro interés en los cambios oculares de las neurofibromatosis y particularmente aquellas que ocurren en la retina de pacientes con NF-1, nos ha llevado a reconocer un amplio espectro de manifestaciones, sutiles en muchos casos, más aparentes en otros. En la investigación de la bibliografía nacional e internacional no encontramos informes de casos similares por lo que la presentación de los pacientes y sus hallazgos fundoscópicos constituye la base del presente trabajo.

MATERIAL Y MÉTODOS

De un total de 38 enfermos diagnosticados de neurofibromatosis en un período de 19 años (julio de 1980 a diciembre de 1997), treinta y dos correspondieron al tipo 1 y seis al tipo 2. En once de ellos, 8 con NF-1 y 3 NF-2, se hallaron alteraciones patológicas retinianas. En todos se realizó una historia clínica detallada con especial énfasis en las manifestaciones cutáneas, neurológicas y oculares comunes a esta facomatosis. A la totalidad se realizó una evaluación neurooftalmológica tanto del sistema óculo-motor como del visual sensorial (agudeza visual central, visión cromática, evaluación pupilar, campos visuales en pantalla tangente de Bjerrum, campímetro de Goldmann o computadorizado de Humphrey- estrategia 30-2-, presión intraocular —tonómetro de Schiötz o de aplanamiento—, observación del fondo ocular previa dilatación pupilar y, en algunos casos, sensibilidad al contraste —sistema Vistech—). En varios pacientes y según la disponibilidad o ausencia de contraindicación se practicó una angiografía fluorescénica del fondo ocular.

Presentación de los casos clínicos

Paciente 1

Masculino de 21 años. Fecha de la primera consulta: 14-07-81. Ocurre a la Emergencia del Hospital Vargas de Caracas el 30-06-81 por presentar intenso dolor en hipocondrio derecho irradiado a la región paraumbilical ipsilateral, que mejoró con tratamiento sintomático. Se decidió su ingreso en vista de haberse encontrado cifras tensionales de 140/100 mmHg y el hallazgo de múltiples manchas café-con-leche y neurofibromas sésiles diseminados. Desde el punto de vista esquelético se detectó escoliosis dorsal levoconvexa y un pectus excavatum; adicionalmente, un pequeño neuroma plexiforme del párpado superior derecho que deformaba su borde en “S itálica”. En el iris no se evidenciaron hamartomas melanocíticos de Sakurai-Lisch, ni se detectaron nervios corneales visibles. No se palparon tumores abdominales ni soplos regionales. Era el único de 9 hermanos que presentaba la enfermedad y no se conocían otros familiares con estigmas cutáneos. Una evaluación tendiente a pesquisar un feocromocitoma fue infructuosa. No se realizó angiografía abdominal

El examen neuro-oftalmológico fue completa-

mente normal. El examen del fondo ocular izquierdo puso de manifiesto como única anomalía, una pequeña vénula que parte del disco a las 3:30 h, avanza 1 diámetro de disco hacia la región macular y describe un trayecto muy tortuoso y terminado en un ovillo vascular.

La angiografía fluorescénica demostró en los tiempos tardíos un ligero aumento de la fluorescencia local (Figuras 1.1 y 1.2).

Comentarios

Portador de una NF-1, el hallazgo de este enfermo fue interpretado como un pequeño hamartoma venoso sin repercusión visual.

Paciente 2

Masculino de 29 años. Fecha de la primera consulta: 05-09-1988. Durante la edad escolar fue evaluado por un neurólogo por dislexia y dispersión de la atención. Se le diagnosticó una “disrritmia cerebral”. Fue enviado para evaluación neurooftalmológica por el hallazgo de múltiples manchas café-con-leche diseminadas en el cuerpo coexistiendo con efélides y neurofibromas sésiles. No existían síntomas visuales o neurológicos pero sí un cierto grado de déficit intelectual. El examen del iris demostró bilateralmente la existencia de hamartomas melanocíticos de Sakurai-Lisch en número de 8. No se observaron cataratas o nervios corneales visibles.

El examen del fondo ocular además de cambios miópicos discretos, evidenció en el ojo derecho una vénula de segundo orden que emergía del centro del disco óptico a las 8:30 h, y luego de sobrepasar el borde temporal y avanzar por un corto trayecto de 1 diámetro de disco, terminaba en forma de un pequeño ovillo vascular (Figura 1.3). En su caso no se practicó angiografía fluorescénica.

Comentarios

En esta instancia de NF-1 se encontró, como hallazgo asintomático, lo que fue interpretado como un hamartoma vascular venoso de reducidas dimensiones.

Paciente 3

Masculino de 27 años. Fecha de la primera consulta, 01-12-83. Conocido portador de un lupus

eritematoso sistémico desde febrero del mismo año, cuando presentó fiebre y tos con expectoración, artralgias generalizadas, anemia de 5 g de hemoglobina y pérdida de 10 kg de peso. Los exámenes complementarios confirmaron la sospecha clínica al mostrar unos anticuerpos antinucleares fuertemente positivos (patrón periférico), presencia de células LE e hipocomplementemia total (CH-50: 37). En la piel se observaron estigmas de neurofibromatosis conformadas por múltiples efélides diseminadas, manchas café-con-leche y neuro-fibromas sésiles, que coexistían con lesiones cutáneas propias del lupus: eritema en alas de mariposa y lesiones hipocrómicas atróficas en el dorso de la nariz. En el abdomen se palpó un tumor localizado en la fosa ilíaca izquierda de 10 cm de diámetro, de consistencia firme e indoloro que pareció compatible con un neurofibroma. Un ecosonograma abdominal dió razón al hallazgo clínico al mostrar un tumor ecolúcido sólido de 10x7x6 cm. Se apreció igualmente un prognatismo. La tomografía computarizada cerebral evidenció cambios involutivos corticales moderados y asimetría del sistema ventricular, más ensanchado del lado izquierdo. La evaluación neuro-oftalmológica reveló, bilateralmente, la presencia de hamartomas melanocíticos iridianos de Sakurai-Lisch y atrofia en sector del iris. No se observaron nervios corneales visibles. Tanto la evaluación del sistema visual sensorial como del sistema óculo-motor fue normal. Sin embargo, en el fondo ocular izquierdo se observó un pequeño vaso que emergía de la vena temporal inferior a 2 diámetros del disco, que ascendía hacia el área macular y terminaba en un pequeño oவில் vascular antes de llegar a ella (Figura 1.4). No se practicó angiografía fluoresceínica del fondo ocular.

Comentarios

En este paciente coexistieron una NF-1 con un lupus eritematoso sistémico. En la retina del ojo izquierdo pudo observarse un hamartoma vascular venoso sin consecuencias funcionales visuales. No existían en su caso las anomalías retinianas adquiridas propias de un lupus eritematoso sistémico en actividad.

Paciente 4

Femenina de 37 años. Fecha de la primera consulta, 28-03-1985. Fue referida para evaluación

por presentar una hemihipertrofia facial, displasia esfenoidal y exoftalmos pulsátil. En otra institución le habían sometido desde 1968 a 4 intervenciones quirúrgicas, tres de ellas para resección de un meningioma meningoblástico orbitario y la última en 1972, para insertarle un sistema valvular de derivación para alivio de hidrocefalia. Al examen clínico se notaron numerosas manchas café-con-leche, neurofibromas sésiles y pediculados (estos últimos en el cuero cabelludo), efélides en axilas y regiones inguinales y hemihipertrofia corporal y facial derechas. El examen neuro-oftalmológico puso de manifiesto ausencia pos-quirúrgica del globo ocular derecho y la presencia de 6 hamartomas melanocíticos de Sakurai-Lisch en el iris izquierdo.

La tomografía computarizada cerebral demostró la displasia esfenoidal con hernia del lóbulo temporal en la cavidad orbitaria. Adicionalmente, hemipertrofia cerebral derecha, dilatación de todo el sistema ventricular de predominio derecho y presencia de un sistema valvular de derivación. La fundoscopia mostró en el ojo izquierdo la presencia de dos pequeñas venas de trayecto tortuoso, que se originaban en un tronco común de la vena temporal inferior a 2 diámetros del disco y se dirigían hacia el área macular (Figura 2.1). No se practicó angiografía fluoresceínica del fondo ocular.

Comentarios

En esta paciente con una NF-1, displasia esfenoidal y meningioma orbitario se evidenció una anomalía tortuosidad localizada a una sola vena de segundo orden, que terminaba insensiblemente en el área de la fovea sin mostrar el oவில் vascular característico de los casos precedentes.

Paciente 5

Femenina de 26 años. Fecha de la primera consulta, 14-04-1997. A los 22 años comenzaron a aquejarla cefaleas de localización occipital derecha con irradiación parietal ipsilateral, punzantes y de fuerte intensidad que aliviaba con la ingestión de analgésicos comunes. Concomitantemente, disminución de la visión por su ojo derecho, situación que se mantuvo inalterada hasta julio de 1996, cuando pierde la conciencia por tiempo no determinado, luego de lo cual se acentúa el déficit visual. En febrero de 1997 se repite un episodio similar pero por el ojo izquierdo con adicional descalabro visual del derecho. Desde su infancia la paciente mostraba

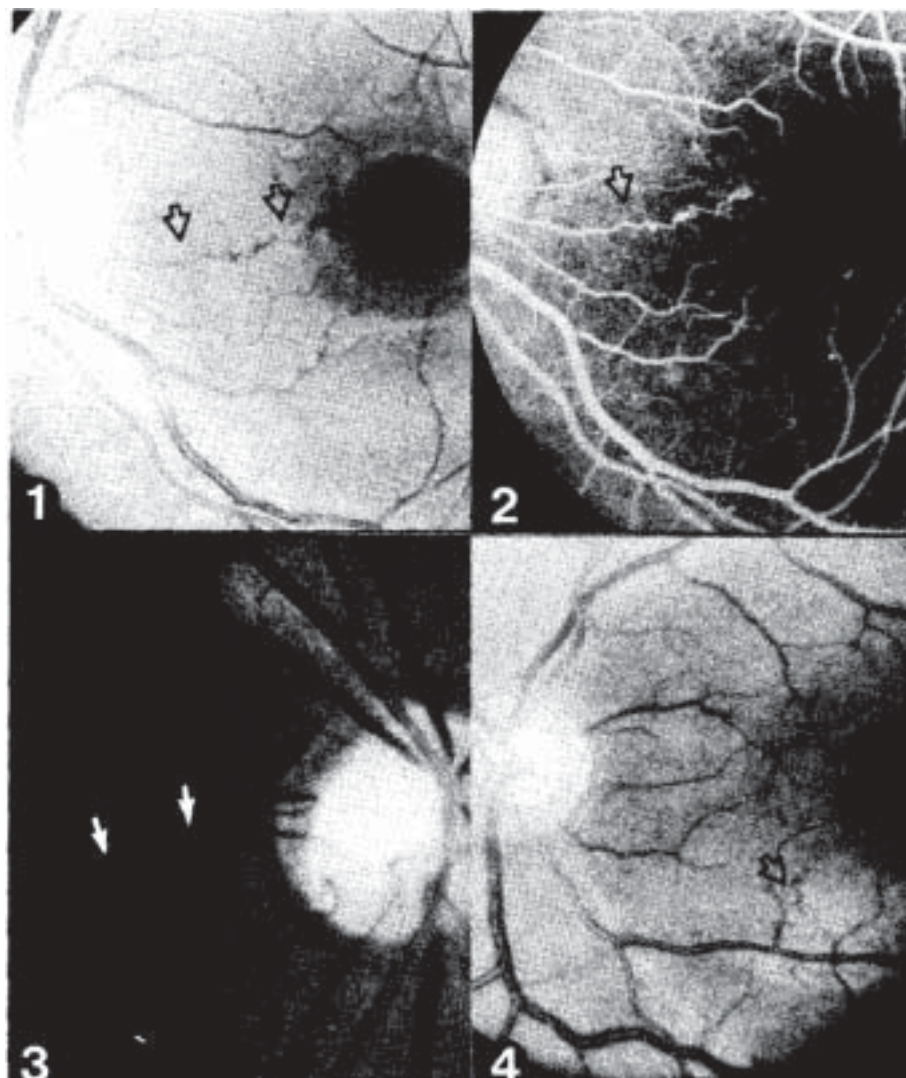


Figura 1

1.1. Paciente 1. Vénula en “tirabuzón” que emerge a las 4:30 h del disco óptico izquierdo y finaliza en un ovillo vascular (flechas abiertas).

1.2. Paciente 1. Angiografía fluoresceínica del fondo ocular, muestra la vénula y el ovillo, y la ausencia de fuga fluoresceínica (flechas abiertas).

1.3. Paciente 2. Vénula que sale del disco óptico derecho a las 9:00 h y finaliza en un ovillo vascular (flechas blancas).

1.4. Paciente 3. Vénula en “tirabuzón” salida de la vena temporal inferior izquierda a dos diámetros del disco (flecha abierta).

en su piel, manchas café-con-leche y neurofibromas sésiles, y unos meses antes le habían extirpado un nódulo submaxilar izquierdo que resultó ser un neurofibroma.

Se practican, en sucesión, tomografía computarizada y resonancia magnética cerebrales, donde se objetiva un tumor basifrontal con extensión hacia el nervio óptico derecho intracraneal, región

supraselar y lóbulo temporal derecho. La paciente fue intervenida quirúrgicamente para extirpación parcial de un astrocitoma fibrilar grado II, presumiblemente originado en el quiasma óptico.

El examen neuro-oftalmológico puso de manifiesto la existencia en ambos íris de al menos 3 hamartomas melanocíticos de Sakurai-Lisch y una atrofia óptica derecha con nivel de agudeza visual

de cuenta-dedos en el campo nasal a 50 cm, discromatopsia total y defecto pupilar aferente relativo de 4+/4. El campo visual en pantalla de Bjerrum puso en evidencia una hemianopsia bitemporal y escotoma central denso en el lado derecho. La agudeza visual, visión cromática, sensibilidad al contraste, respuesta pupilar y motilidad ocular fueron normales en el ojo izquierdo. El examen de fondo ocular mostró una atrofia óptica derecha con acentuado adelgazamiento de la capa de fibras ópticas. En el ojo izquierdo, y originado en la vena temporal superior, se notó una rama venosa de segundo orden en forma de "tirabuzón", que nacía y descendía un trayecto de 1 diámetro de disco hacia la región macular donde desaparecía insensiblemente (Figura 2.2).

Comentarios

En esta paciente portadora de una NF-1 y glioma quiasmático, en adición a los cambios ocurridos por compresión del quiasma óptico y nervio óptico derecho intracraneal, se evidenció una pequeña vena malformada en "tirabuzón" en una rama de segundo orden dependiente de la vena temporal superior izquierda.

Paciente 6

Femenina de 23 años. Fecha de la primera consulta, 07-10-96. A la edad de 7 años comienza a mortificarla cefaleas punzantes y opresivas de frecuencia variable diaria o mensual, de localización temporal derecha que luego se generalizaban, mejoradas con analgésicos comunes. Desde los 8 años se le notó un progresivo aumento de volumen de la región temporal derecha sensible a la palpación. En esa ocasión, al extirpársele un nódulo subcutáneo en el antebrazo izquierdo, en el Hospital de Niños J.M. de los Ríos, se le diagnostica enfermedad de von Recklinghausen. Hacía 4 años que al ocluir accidentalmente su ojo izquierdo había notado pobre visión por el derecho. Una tomografía computarizada de las órbitas demostró un tumor del nervio óptico derecho. Se le propuso una intervención quirúrgica que la familia rechazó.

El examen evidenció numerosas manchas café-con-leche, tipo costa de California y costa de Maine, efélides y neurofibromas cutáneos sésiles. En la región temporal derecha se notó un neuroma plexiforme. La evaluación neuro-oftalmológica mostró (1). Agudeza visual OD = 20/40, J3 no

mejorada con la corrección; OI = normal, 20/15, J1+; (2). Visión de colores (Ishihara): OD = Sólo identificó la lámina de prueba;) OI = 12/12 láminas identificadas; (3). Sensibilidad al contraste disminuida en el ojo derecho para las frecuencias altas, y normal en el izquierdo. (4). Defecto pupilar aferente relativo derecho 3+/4. Otros parámetros del examen fueron normales. No se apreciaron hamartomas melanocíticos de Sakurai-Lisch, ni nervios corneales visibles. El examen del fondo ocular demostró un disco óptico derecho muy pálido y disminución universal del grosor de la capa de fibras ópticas. En el trayecto de la vena temporal inferior y, emergiendo de una rama de segundo orden dirigida hacia la mácula, se apreció un minúsculo ovillo vascular. La angiografía fluoresceínica ayudó a delinearla mejor y no mostró ruptura local de la barrera hematorretiniana (Figura 2.3). La tomografía computarizada de las órbitas evidenció una extensa lesión tumoral sugestiva de un glioma del nervio óptico.

Comentarios

En esta paciente con NF-1 y portadora de un glioma del nervio óptico se observó un minúsculo hamartoma vascular en el ojo izquierdo.

Paciente 7

Masculino de 40 años. Fecha de primera consulta 21-11-95. Desde su nacimiento tenía manchas café-con-leche en la cara anterior del tórax. A la edad de 20 años notó la aparición de nódulos en la cara, espalda, miembros superiores y glúteos por lo que ocurrió al Servicio de Dermatología del Hospital Vargas de Caracas, donde le diagnosticaron neurofibromatosis. No presentaba síntomas visuales, ni neurológicos irritativos o de déficit. Aunque no refirió antecedentes de la enfermedad en sus ascendientes o colaterales, mencionó que tres de sus hijos la sufrían.

En la piel se notaron numerosas manchas café-con-leche, efélides y neurofibromas sésiles y además, una mancha tipo costa de California de 15x30 cm en la cara anterior del hemitórax izquierdo extendida hasta la axila. El examen clínico general no demostró otras anomalías de significación. El examen neuro-oftalmológico fue negativo para alteraciones en el área visual sensorial u óculo-motora.

El examen del fondo ocular mostró unos discos ópticos normales. Fueron muy llamativas, sutiles

anormalidades vasculares en ambas retinas. En el ojo derecho se visualizó una distintiva y tenue malformación venosa en la retina nasal, a 2 diámetros del disco, que unía una rama de segundo orden de la vena nasal superior y la homónima inferior y formaba una malla de finos capilares que, a la angiografía fluoresceínica, se delinearon en forma muy nítida y no evidenciaron escape de fluoresceína (Figura 2.4). Otra malformación más pequeña e invisible a la oftalmoscopia directa se observó a 3 diámetros del disco en la retina superior. En la retina superior del ojo izquierdo se visualizaron dos lesiones adicionales: una en el trayecto de la vena nasal

superior rodeada de un tenue halo pigmentado y con pequeños puntos hiperfluorescentes; la otra más pequeña, en el trayecto de la vena temporal superior sin halo pigmentario y con puntos hiperfluorescentes

Comentarios

En este enfermo con una NF-1 se apreciaron, en el ojo izquierdo, dos hamartomas combinados del epitelio pigmentario y de la retina, uno mejor definido y desarrollado que el otro. La malformación venosa del ojo derecho de mayor tamaño se consideró compatible con un hamartoma vascular puro.

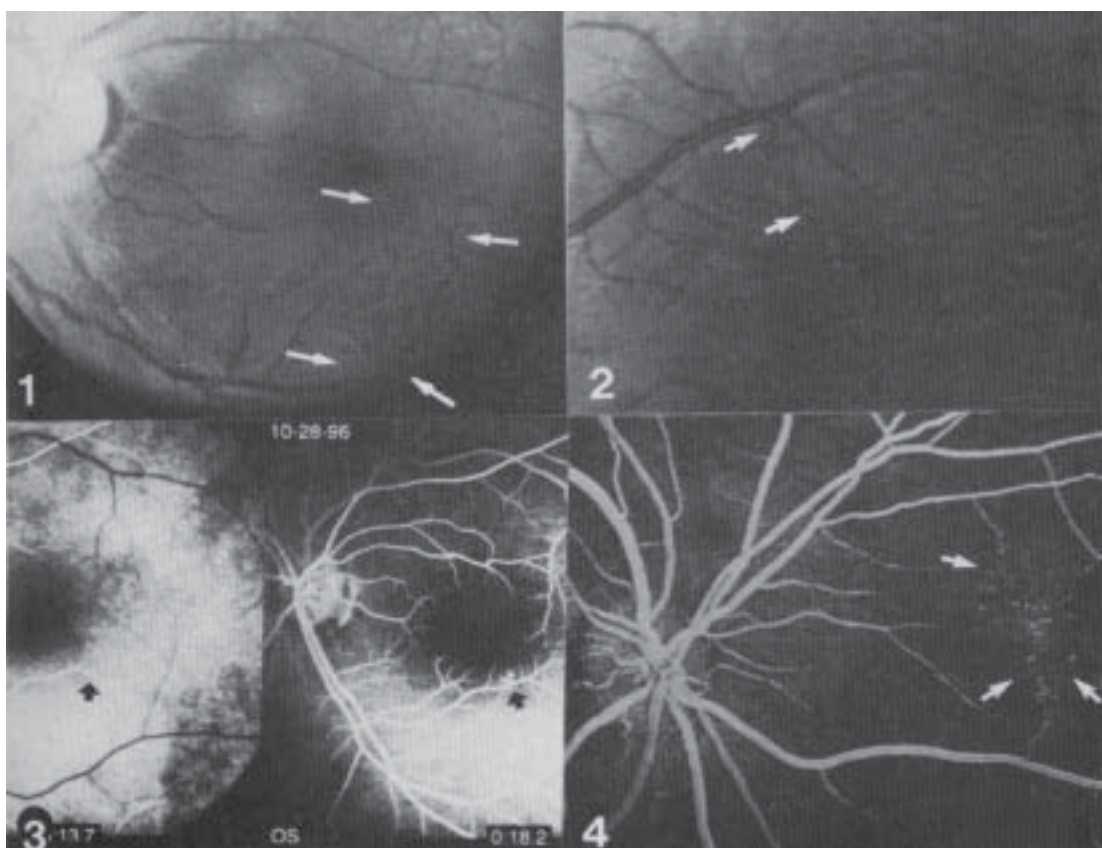


Figura 2

- 2.1. Paciente 4. Vénulas muy tortuosas originadas de la vena temporal inferior izquierda (entre 4 flechas blancas).
 2.2. Paciente 5. Vista magnificada del fondo del ojo izquierdo: muestra en detalle una vénula tortuosa originada en la vena temporal superior que serpentea en una distancia de un diámetro de disco.
 2.3. Paciente 6. Angiografía fluoresceínica de la retina izquierda en tiempos arterial precoz (13.7") y arterio-venoso (18,2"). En el primer cuadro no se aprecia la malformación (flecha negra); en el segundo es evidente un pequeño ovillo vascular y su conexión con una vénula que emerge de la vena temporal inferior (flecha negra).
 2.4. Paciente 7. Angiografía fluoresceínica en fase venosa tardía: (30.8"), se destaca un hamartoma vascular venoso que une una rama de segundo orden de la vena nasal superior y la correspondiente inferior (flechas blancas).

Paciente 8

Femenina de 21 años. Fecha de primera consulta, 20-05-1984. A su nacimiento fue aparente la existencia de una gran mancha melánica que ocupaba la entera superficie de su espalda. Al mes de edad presentó una primera convulsión que fue seguida por otras seis en un período de dos meses. Ha permanecido desde entonces bajo tratamiento anticonvulsivante y la última crisis ocurrió dos años antes de la consulta. En 1981 le extirparon algunos nódulos de las piernas que fueron diagnosticados histológicamente como neurofibromas plexiformes. Su padre era portador de una neurofibromatosis-1 al igual que una prima hermana paterna que murió a los 15 años de causa no precisada.

Al examen se apreció una joven de raza negra, baja estatura, cuello corto y baja implantación del cabello, con una mancha melánica que ocupaba casi toda la extensión de la espalda; igualmente, un neuroma plexiforme en la región occipital cubierto por el cabello, numerosas manchas café-con-leche, neuro-fibromas y neuromas plexiformes diseminados. El examen neuro-oftalmológico puso de manifiesto: melanosis escleral y la presencia de 10 hamartomas melanocíticos de Sakurai-Lisch en ambos írises. El examen del sistema visual sensorial y óculo-motor fue normal. La exploración del fondo ocular puso en relieve en todo el cuadrante inferior temporal del ojo derecho, una anomalía vascular que afectaba arteriolas y vénulas de la región. Los vasos en esa área se apreciaron muy tortuosos y de abigarradas formas y, en algunos casos, formaban "tirabuzones" de variable extensión (Figura 3.1). Debido a los antecedentes de alergia y asma bronquial severos fue obviada la angiografía fluoresceínica.

Comentarios

Paciente son NF-1 en quien se detectó una extensa anomalía vascular que afectaba arteriolas y vénulas sin aparente comunicación entre ambos sistemas y que fue catalogada como un "hamartoma vascular complejo".

Paciente 9

Masculino de 38 años. Fecha de la primera consulta, 07-10-1991. Desde los 13 años de edad presentaba episodios de cefalea acompañados de sudación profusa y taquicardia. Se le diagnosticó hipertensión arterial. Una investigación tendente a

descartar un feocromocitoma fue negativa. En 1977 le extirparon un tumor de la región sacra; se ignora el resultado histológico. En 1992 manifiesta signos de compromiso medular alto por tumor extradural con localización C1-C2. Se reseca un neurofibroma en su totalidad. Comienza a quejarse de pobre visión en ambos ojos lo que motiva una referencia a nuestra Unidad.

El examen clínico pone de manifiesto cifras tensionales elevadas de 170/100 mmHg acostado y 140/110 de pie, múltiples manchas café-con-leche diseminadas en todo el cuerpo al igual que neurofibromas sésiles. Evidencias de cardiopatía hipertensiva y disfunción diastólica del ventrículo izquierdo. Se ignoran los resultados de una tomografía y panangiografía cerebrales practicadas. El examen neuro-oftalmológico demostró una agudeza visual bilateral de 20/50, normalidad de la visión cromática y ausencia de defecto pupilar aferente. El fondo ocular evidenció una palidez difusa de ambos discos ópticos y conspicuos cambios arteriulares caracterizados por adelgazamiento vascular, segmentos arteriulares ocluidos que forman vasos en "hilo de plata", microaneurismas venosos, vasos colaterales en la retina y dentro del disco óptico, y en algunos casos neovascularización con aspecto de ovillo que recordaba groseramente los vasos colaterales de la enfermedad de Moyamoya. Estos cambios patológicos sufrieron modificaciones en un período de 4 años: desaparecieron espontáneamente los microaneurismas y la neovascularización (Figuras 3.2 y 3.3).

Comentarios

En este paciente con una NF-1 e hipertensión arterial crónica, los hallazgos retinianos más que el producto de una isquemia crónica hipertensiva, parecen ser el resultado de cambios arteriulares oclusivos inducidos por su facomatosis. Colaterales vasculares del tipo Moyamoya han sido descritas en NF-1 en conjunción con obstrucciones vasculares cerebrales (17-22).

Paciente 10

Femenina de 14 años. Fecha de la primera consulta, 25-09-95. A la edad de 9 años presentó endodesviación ocular izquierda por lo que indicaron corrección óptica. En marzo de 1995 consulta a otro centro por notar disminución de la visión por el ojo izquierdo atribuida a una catarata por lo cual se

planificó una extracción extracapsular. Conocido que su madre y una tía materna presentan NF-2 es traída para una opinión. La paciente no presentaba síntomas neurológicos ni trastornos auditivos. Su madre estaba totalmente sorda por un neurinoma acústico bilateral. Uno de ellos había sido parcialmente resecado. Una tía materna había sido evaluada en nuestra Unidad por presentar múltiples tumores intracraneales y sistémicos: meningiomas y schwannomas que producían un síndrome de hipertensión intracraneal. Murió por esta causa ante la imposibilidad de extirpárselos. Un hermano presentaba manchas cutáneas.

El examen neuro-oftalmológico fue normal. Su agudeza visual estaba levemente disminuida a un nivel de 20/25 por opacidad córticonuclear densa en el cristalino izquierdo que no comprometía el eje visual. Otros parámetros del examen fueron normales (visión cromática, campo visual,

sensibilidad al contraste, exoftalmometría, presión intraocular y examen pupilar), con excepción de la motilidad ocular donde se notó una ligera limitación de la superversión del ojo derecho. La agudeza auditiva y las pruebas de Rinne y Weber fueron normales. El examen del fondo ocular puso de manifiesto en la región paramacular inferior temporal del ojo derecho una pequeña membrana epirretiniana con distorsión de los vasos adyacentes (Figuras 3.4a y 4b). Otra lesión similar pero de mayor desarrollo, se notó en el trayecto de la vena nasal superior a 5 diámetros del disco óptico, acompañada de una anomalía vascular conocida como “vasos mellizos”, donde una vena y una arteriola corren paralelas durante un corto trayecto (Figura 4.4c) (23). La angiografía fluoresceínica permitió definir mejor los cambios sin que se notara ruptura de la barrera hemato-retiniana a ese nivel (Figuras 4a y 4b).

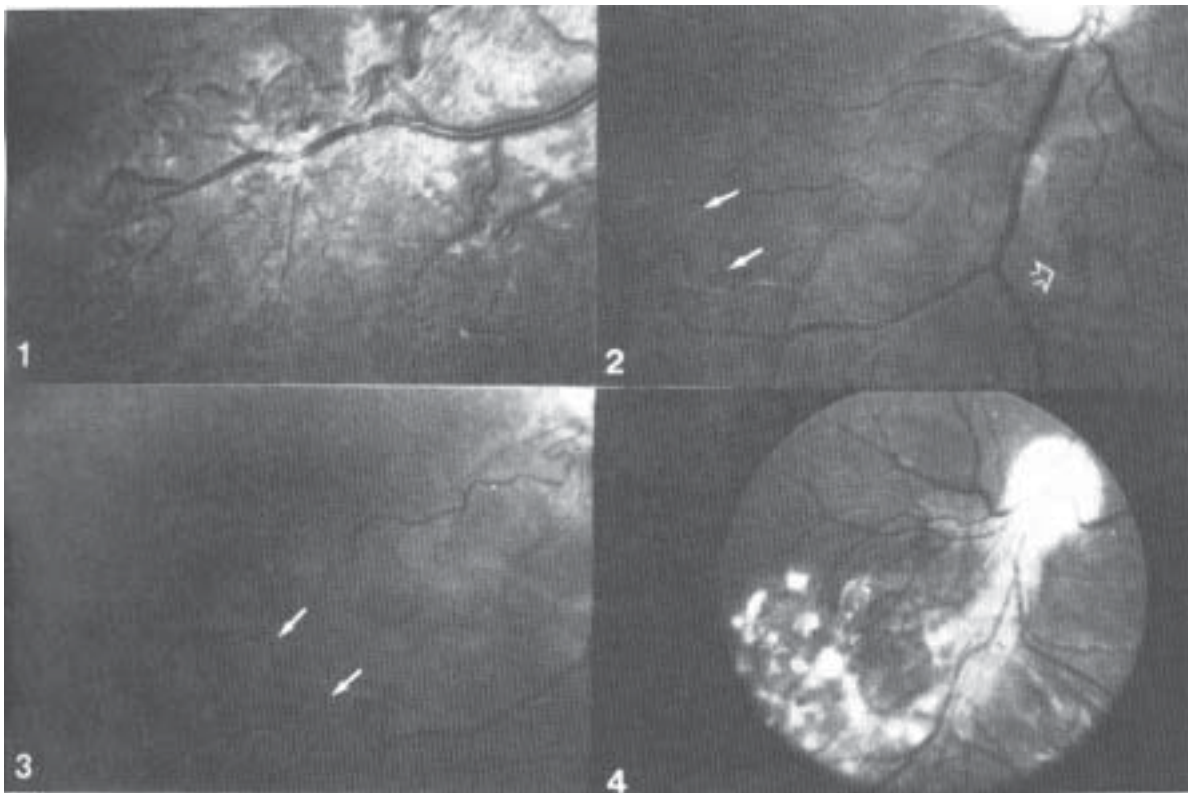


Figura 3.

3.1. Paciente 8. Hamartoma vascular “complejo”, magnificado, de la retina derecha para mostrar la coexistencia de una membrana epirretiniana que cubre vénulas y arteriolas de primero y segundo orden con exagerada tortuosidad.

3.2 y 3.3. Paciente 9. Variación de cuatro años de un área isquémica del fondo ocular derecho. En 3.2. se nota una arteriola ocluida con aspecto de hilo de plata y la neovascularización adyacente (flechas blancas) y en 3.3. la regresión espontánea de los neovasos.

3.4. Paciente 10. Hamartoma combinado del epitelio pigmentario y de la retina.

Comentarios

En esta joven con una NF-2, los hallazgos son compatibles con la existencia de dos hamartomas combinados del epitelio pigmentario y de la retina. La presencia de “vasos mellizos” hallados en las cercanías de uno de los hamartomas puede estar asociada a tipos diferentes de hamartomas vasculares, pero no se ha descrito en NF-2 (23,25).

Paciente 11

Femenina de 16 años. Fecha de la primera consulta, 10-10-1982. Dos meses antes de su visita comenzó a experimentar debilidad muscular y progresiva dificultad para la marcha. Un mes más tarde perdió fuerza en sus brazos, experimentó dificultad para tragar y disartria. Una semana antes del ingreso la aquejó severa cefalea de media hora de duración y pérdida de la conciencia por una hora. A la admisión respiraba con dificultad pero se encontraba consciente, orientada y con memoria conservada. Durante el examen se notaron numerosas manchas café-con-leche y neurofibromas pediculados y sésiles. El examen neurológico mostró hiposemia bilateral, parálisis facial periférica izquierda, sordera total derecha y parcial izquierda, hipoalgesia en córnea derecha, hemiatrofia derecha de la lengua, parálisis diafragmática, cuadriparexia espástica, hiperreflexia y signos de Babinsky bilateral. Desde el punto de vista de la motilidad ocular, se apreció una discrepancia vertical (“*skew deviation*”) con hipotropía del ojo izquierdo. La tomografía computarizada del cerebro evidenció varios meningiomas y neurinomas que incluían schwannomas acústicos bilaterales.

En el examen neuro-oftalmológico se encontró una visión cuenta-dedos en el ojo derecho y 20/25 en el izquierdo. Ambos cristalinos mostraron discretas opacidades subcapsulares posteriores. En el fondo del ojo derecho se notó una lesión ligeramente elevada que comprometía el disco óptico, mácula y cuadrante inferotemporal. En ese sector se observó una membrana glial grisácea sobrepuesta a la porción infero-temporal del disco óptico, la arcada vascular inferior y el tumor en si mismo. Este se notaba parcialmente pigmentado con extensión a las capas retinianas profundas. Los vasos emergentes del disco estaban traccionados por la lesión (Figura 4). Durante la fase arterio-venosa del angiograma se notó fuga del colorante desde canales vasculares múltiples.

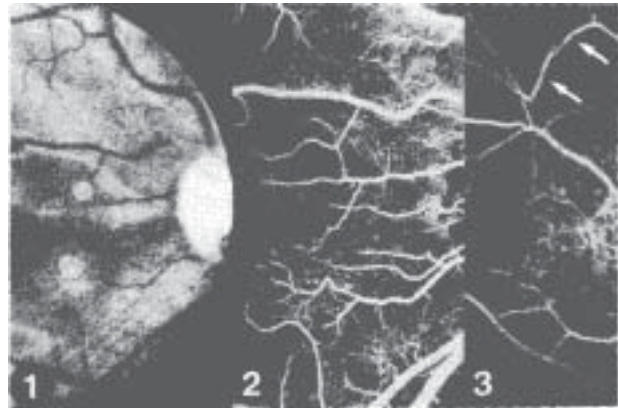


Figura 4. Paciente 11.

4.1. Hamartoma combinado del epitelio pigmentario y de la retina derecha con sutil membrana epirretiniana suprayacente en región parafoveal temporal inferior derecha (entre flechas negras).

4.2. Angiografía fluoresceínica: muestra ausencia de capilares y tracción de los vasos en la misma área (entre flechas negras).

4.3. Angiografía fluoresceínica de la región temporal superior para destacar la presencia de “vasos mellizos” en las cercanías de un segundo hamartoma combinado del epitelio pigmentario y de la retina (flechas blancas).

Comentarios

En esta paciente con NF-2, los cambios fundoscópicos eran compatibles con un hamartoma combinado del epitelio pigmentario y de la retina. El caso clínico de esta paciente ha sido previamente reportado (26).

Discusión

Las neurofibromatosis son enfermedades genéticas, sistémicas y polimorfas, transmitidas de forma autosómica dominante. Existen dos tipos muy bien conocidos, neurofibromatosis 1 (NF-1) y neurofibromatosis 2 (NF-2), pero podrían haber otros tipos con características clínicas y genéticas diferentes, e inclusive se encuentran bajo investigación sub-tipos que representarían entidades autónomas (1,4,7). Sus manifestaciones oculares y neuro-oftalmológicas difieren en algunos aspectos según se trate de NF-1 o NF-2.

Neurofibromatosis 1

La NF-1 es la facomatosis más frecuentemente

observada en la práctica. Se encuentra su gene en 1 de cada 3 000 ó 4 000 individuos y tal vez, es la enfermedad heredada que mediante un gen único afecta con mayor prevalencia el sistema nervioso. La Conferencia de Consenso convocada en 1988 por *The National Institutes of Health* de Norteamérica, reunió a un renombrado grupo de expertos para definir los criterios de diagnóstico y tratamiento de las dos NF mejor conocidas (15,16). El error genético responsable de la NF-1 ha sido localizado en la región pericentromérica del brazo largo del cromosoma 17 (4,27).

Por ser su expresividad clínica sumamente variable, su diagnóstico requiere de dos o más de los siguientes criterios (*National Institutes of Health Consensus*) (15):

1. Seis o más manchas café-con-leche con diámetro superior a 5 mm en pacientes púberes o mayores de 15 mm en enfermos pospúberes.
2. Dos o más neurofibromas de cualesquier tipo o un neurofibroma de tipo plexiforme.
3. Pecas axilares o inguinales.
4. Identificación de dos o más hamartomas melanocíticos de Sakurai-Lisch en el iris.
5. Anormalidades óseas tales como la displasia esfenoidal.
6. Un familiar en primer grado con NF-1 diagnosticada por los citados criterios.

La NF-1 puede asociarse raramente a diversos tumores, incluidos neurofibrosarcomas, astrocitomas, meningiomas, ependimomas y feocromocitomas

La manifestación oftalmológica más común de NF-1 es la presencia de múltiples hamartomas melanocíticos en el iris llamados nódulos de Sakurai-Lisch (3,28), así, 50% de los pacientes con NF-1 los desarrollarán hacia los 15 años de edad y de acuerdo a algunas series, hacia los 30 años estarán presentes en el 95% a 100% de ellos (29,31). En el segmento anterior se han descrito neurofibromas plexiformes de los párpados, ectropión congénito de la úvea, buftalmos, embriotoxon posterior, heterocromía del iris, exoftalmos y enoftalmos pulsátiles y anormalidades del ángulo de la cámara anterior (15,32-34). Los hallazgos correspondientes al polo posterior que han sido informados incluyen hamartomas astrocíticos del disco óptico, retina y coroides, hemangiomas retinianos, hamartomas

coroideos y de la mayor importancia, gliomas de las vías visuales anteriores (34,37). Otras anomalías raramente descritas y tal vez hallazgos coincidentes son fibras mielinizadas, nevus coroideos, melanoma coroideo y retinitis pigmentaria en sector (4,38).

Los hamartomas del iris también llamados nódulos de Sakurai-Lisch, constituyen uno de los signos cardinales de la NF-1 y están presentes en la mayoría de los pacientes adultos afectados. En 1937, Lisch (3) en un trabajo clásico, enfatizó la asociación entre estos nódulos iridianos y la neurofibromatosis de von Recklinghausen (ahora designada como NF-1). A partir de entonces, estas lesiones han recibido el epónimo de nódulos de Lisch. En 1935, la oftalmóloga japonesa Sakurai, dos años antes del seminal trabajo de Lisch, publicó un artículo hermosamente ilustrado asociando los citados nódulos con la neurofibromatosis de von Recklinghausen (3). Es por ello que ahora preferimos el epónimo compuesto de nódulos de Sakurai-Lisch. Casi 50 años más tarde, Lewis y Riccardi (1981) (31), describieron su elevada frecuencia en la NF-1 y focalizaron la atención de la comunidad médica en su importancia diagnóstica. Su constitución histológica parece similar a la de los nevus del iris. Perry y Font comunicaron sus hallazgos electro-microscópicos en un espécimen proveniente de una iridectomía en un paciente con NF-1 y confirmaron que eran hamartomas melanocíticos no derivados de las células de Schwann (39).

Otras manifestaciones propias del segmento anterior del ojo incluyen nervios corneales, conjuntivales y ciliares prominentes, visibles los primeros (32), ectropión congénito de la úvea (34), glaucoma de tardía aparición en asociación con neuroma plexiforme del párpado (40), heterocromía y mamelones en el iris (3,32,41), neurofibromas de la conjuntiva y nervios ciliares (32,42) y catarata subcapsular anterior (33).

Las manifestaciones del segmento posterior son también variadas: hamartomas del disco óptico, retina y coroides; hamartomas combinados de la retina y el epitelio pigmentario (indudablemente un elemento más frecuente y más propio de la NF-2), que a veces se encuentran asociados a desgarros retinianos y desprendimiento de la retina; hemangiomas retinianos, hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina y distrofia de conos y bastones (32,33,35,43-46). Se han descrito igualmente, hamartomas coroideos múltiples, que

se observan como numerosas lesiones pigmentadas y pequeñas, que coexisten con áreas hipopigmentadas que posiblemente corresponden a defectos en el epitelio pigmentario (36,47). Desde el punto de vista histológico se aprecia una coroides difusamente engrosada con numerosas células ganglionares, axones y “cuerpos ovoides” constituidos por células de Schwann hiperplásicas (34,36,48). La presencia de nevus de la coroides y melanomas, también descritos, podrían representar un hallazgo coincidental (44,49,50-53).

Los gliomas de las vías ópticas si bien pueden ocurrir como un hallazgo aislado, a menudo se observan en asociación con NF-1. Michel en 1873, describió la ocurrencia de hiperplasia glial subclínica en el quiasma y nervios ópticos de un niño con NF-1 (3). Desde entonces la presencia de gliomas en las vías ópticas anteriores de pacientes con NF-1 ha quedado bien establecida (54,57). Debido a que las frecuencias reportadas dependen del estudio analizado y varían entre un 10% y un 70%, un análisis retrospectivo de las comunicaciones publicadas (57) y otros tres trabajos prospectivos adicionales han mostrado que la incidencia real se encuentra entre el 15% y el 19% (31,58,59), pero curiosamente, sólo un 5% de los pacientes con NF-1, independientemente de la localización del glioma en el nervio óptico o en el quiasma, se encuentran sintomáticos (31). Ni la ausencia de atrofia óptica o la normalidad radiológica del calibre del foramen óptico predicen en forma confiable la ausencia de un glioma (31). En niños, el uso de potenciales visuales evocados como una prueba de tamizaje ha resultado frustrante, por lo que serían de utilidad estudios que validen su importancia (60).

Los gliomas bilaterales del nervio óptico (“gliomas multicéntricos”) constituyen entre un 30% y 80% dependiendo de si se incluyen o no, engrosamientos discretos del nervio (31). El advenimiento de la resonancia magnética cerebral ha demostrado una elevada incidencia de lesiones subclínicas en los nervios ópticos no detectadas previamente mediante tomografía computarizada. En este sentido se han publicado algunos estudios de seguimiento a corto plazo (61,62), pero sólo estudios de largo alcance podrán demostrar el significado de esas lesiones y su relación con los gliomas ópticos. En un análisis de 176 niños con NF-1 evaluados mediante resonancia magnética cerebral, 33 (19%) mostraban gliomas de la vía óptica y 21 de ellos (64%) tenían un examen neuro-oftalmológico nor-

mal (59).

La NF-1 parece conferir a los gliomas que se asocian a ella elementos diagnósticos o altamente característicos: los gliomas bilaterales del nervio óptico son patognomónicos de NF-1; igualmente es típica su extensión al quiasma óptico y la expansión tubular de uno o ambos nervios asociada a elongación y abruptas sinuosidades en su recorrido (54,55). Por su parte, el glioma quiasmático puede extenderse hacia ambos tractos ópticos y asociarse, particularmente en niños, a focos hiperintensos mejor apreciados en imágenes T2 en el parenquima cerebral (ganglios basales, cápsula interna, mesencéfalo, protuberancia, pedúnculos cerebrales y sustancia blanca subcortical). Tanto por tomografía computarizada como por resonancia magnética orbitaria, pueden demostrarse otros elementos altamente sugestivo de los gliomas del nervio óptico asociados a NF-1; una doble densidad tubular en imágenes T2, con la zona hiperintensa brillante que corresponde a la gliomatosis aracnoidea perineural ya descrita en estudios histopatológicos (54,55,63,64). Este patrón de proliferación aracnoidea que es típica de NF-1 contrasta con la característica proliferación astrocítica intraneural, encontrada en gliomas orbitarios aislados, no relacionados en NF-1 (63).

Por años ha existido controversia sobre si los gliomas del nervio óptico representan verdaderos astrocitomas invasivos o son por el contrario, parte de la “hamartia” característica de esta facomatosis (65). El grado de invasión de los gliomas y su pronóstico dependen de la localización del tumor y de su grado histológico. En general, mientras más anteriores los gliomas (localizados sólo en el nervio óptico), más benigna su histología y menor su grado de invasión (63). Este es el tipo predominante en NF-1. Diversos autores piensan que con la excepción de los grandes tumores hipotalámicos de reconocida morbilidad y mortalidad, los gliomas del nervio óptico en NF-1 son relativamente benignos y los portadores tienden a morir por el desarrollo de un segundo tumor no relacionado, situación frecuente en esta facomatosis (54,55,66,67).

La neurofibromatosis orbitotemporal ocurre, bien aisladamente o como parte de una NF-1 generalizada (68). Sus manifestaciones consisten en un neurofibroma que compromete la órbita, párpados y la fosa temporal y aun, puede mostrar una extensión intracraneal. No es infrecuente la proptosis ocular y cuando ella ocurre, puede asociarsele buftalmos y

comprensión del nervio óptico. Adicionalmente existen modificaciones esqueléticas muy características que incluyen la displasia total o parcial del ala mayor del esfenoides, con el resultante deslizamiento de la punta del lóbulo temporal dentro de la órbita que agrava la proptosis y le confiere pulsación al ojo al favor de la transmisión de los latidos del cerebro. Debido a la hipoplasia de los rebordes orbitarios superior e inferior la órbita aumenta su volumen y adopta la forma de un huevo. En ocasiones puede verse asociado un quiste aracnoideo del lóbulo temporal (68). La situación opuesta, el enoftalmos pulsátil, es menos frecuente y coexiste también con un aumento de volumen de la órbita y de las hendiduras oftálmicas superior e inferior (47,69).

Neurofibromatosis 2

La neurofibromatosis tipo 2 (NF-2) es mucho menos frecuente que la NF-1; se encuentra con una frecuencia de 1:50 000. Su herencia es igualmente autosómica dominante con una penetración mayor del 95% (34,70,71). En cerca del 50% o 75% de los casos no existe historia familiar de la enfermedad, lo que podría interpretarse como mutaciones espontáneas (38,79). Su expresión fenotípica es muy variable y el defecto genético ha sido localizado en el brazo largo del cromosoma 22 (71). De nuevo, la Conferencia de Consenso de 1988, exige para el diagnóstico de NF-2 los siguientes elementos clínicos (*National Institutes of Health Consensus*, 1994) (16):

1. Tumor bilateral en el trayecto del octavo nervio craneal evidenciado mediante tomografía computarizada o resonancia magnética cerebrales resaltadas con medios de contraste.
2. Un familiar en primer grado o bien, tumor unilateral del acústico o cualesquiera de los siguientes: a. Neurofibroma; b. Meningioma; c. Glioma; d. Schwannoma; y e. Opacidades cristalinas posteriores de inicio en la adolescencia.

El síntoma más frecuente de NF-2 y observado hasta en un 50% de los casos, es la disminución bilateral de la audición. Otras quejas de presentación están representadas por disminución unilateral de agudeza auditiva (21%), trastornos del balance (10%) y tinnitus (9%) (38). Hasta un 12,7% de los afectados se quejan de disminución visual y diplopia (72). A diferencia de los pacientes con NF-1, que muestran

tendencia a desarrollar tumores neurales o astrocíticos, en los enfermos con NF-2 se forman tumores acústicos o de las vías visuales que reconocen su origen en las cubiertas neurales (meningiomas intracraneales o de la vaina del nervio óptico, schwannomas o ependimomas). La proliferación de las células de Schwann originará schwannomas vestibulares (neuromas acústicos), ependimomas cervicales, schwannomas de los nervios craneales o raíces espinales y schwannomas intramedulares (4,72).

La NF-2 da origen a un espectro de manifestaciones oculares a las que sólo recientemente se les ha brindado atención. Kaiser-Kupfer y col. demostraron una significativa asociación entre NF-2 y opacidades lenticulares corticales y subcapsulares posteriores (73,74). Ulteriormente, otros investigadores han confirmado la asociación hasta el punto de que en la mayor serie publicada hasta la fecha, 81% de 63 enfermos con NF-2 tenían opacidades subcapsulares posteriores (72,74-77).

Con relación a las manifestaciones retinales, Kaye en 1992 (62), observó la existencia de membranas epirretinales en 7 de 9 pacientes con NF-2, las cuales eran asintomáticas, se extendían en la región parafoveal en un área de 1 a 3 diámetros de disco, planas, translucidas y con bordes blanquecinos. Los hamartomas intraoculares o malformaciones tumefactas con disminución de la agudeza visual se describen raramente en la NF-2. Landau y col. en 1990 (26) en un paciente proveniente del Hospital Vargas de Caracas, fueron los primeros en reconocer la asociación de NF-2 con hamartomas combinados del epitelio pigmentario y la retina. El cuadro oftalmoscópico típico, muestra un área discretamente elevada del epitelio pigmentario y de la retina, negra o gris, cubierta por un grueso tejido retiniano y prerretiniano que se confunde en forma imperceptible con el epitelio pigmentario que lo rodea, sin causar desprendimiento de la retina, exudados, hemorragias o vitritis (43). Al menos 8 casos de estos hamartomas asociados a NF-2 han sido reportados en la literatura oftalmológica (26,43,50,78-80).

Aunque se han comunicado aisladas descripciones de las manifestaciones oculares de la NF-2, el espectro total de sus expresiones necesita aún clarificación. Estas anomalías son importantes por índole diversa. En un tercio de las personas afectadas de NF-2 ocurre un diverso grado de limitación visual relacionado con cataratas, queratitis

neuroparalítica secundaria a disfunción de los nervios craneales V y VII, lesiones de las vías ópticas y hamartomas maculares (75). Debe recordarse que en ese grupo de pacientes, donde coexisten trastornos auditivos y limitaciones motoras es muy importante la posesión de una función visual intacta. Además, los hallazgos visuales, particularmente las cataratas, constituyen parte de los criterios diagnósticos de NF-2 y son importantes a los propósitos de tamizaje para la detección de individuos afectados y el establecimiento de árboles genealógicos. Es crucial el diagnóstico presintomático en la adolescencia, puesto que la remoción precoz de un tumor vestibular permite la preservación de la audición y reduce al mismo tiempo la tasa de complicaciones derivadas de la cirugía de tumores de mayor tamaño (81-83).

Más del 75% de los pacientes con NF-2 presentan pérdida visual prematura debida a opacidades cristalinas subcapsulares posteriores (73,84). Estas opacidades son raramente congénitas y más a menudo son adquiridas en la niñez o adultez temprana. Aunque este tipo de cataratas fue el primero descrito, también es clara la asociación de NF-2 y cataratas corticales de inicio juvenil (73,76).

La asociación de NF-2 con meningiomas de la vaina del nervio óptico y su corolario de pérdida visual progresiva es un hecho clínico conocido (76,85). Su diagnóstico puede sospecharse por la pérdida visual progresiva que producen, la presencia o no de proptosis ocular y los cambios oftalmoscópicos característicos en la cabeza del nervio óptico, sea que éste se encuentre edematizado o atrófico (comunicaciones venosas óptico-ciliares). Con relativa facilidad los estudios de neuroimagen son capaces de ponerlos de manifiesto. En años recientes se han descrito casos de hamartomas combinados de la retina y el epitelio pigmentario, bien como ocurrencias aisladas bien en familias con NF-2 (26,50,80).

El polo posterior de la retina puede ser igualmente asiento de otras manifestaciones asociadas: membranas epirretinales (76), gliomas del disco óptico (86,87) hemangiomas retinianos y fibras mielinizadas (86), nevus coroideos (50), melanomas uveales y hamartomas coroideos (88). Con menor frecuencia han sido reportados nódulos de Sakurai-Lisch (76,88,89), nervios corneales visibles e hipertróficos (88) y fibromas de la conjuntiva (90). No se ha establecido aún si las formas mutantes de NF-2 pueden expresarse con manifestaciones

oculares solitarias.

Una revisión incompleta de la literatura nacional nos permitió encontrar escasas descripciones de la entidad, algunas sin relevancia a nuestros hallazgos (91,95) y otras aunque relacionadas con oftalmología, tampoco mencionan alteraciones retinianas (96). En compilaciones de nuestra literatura oftalmológica no encontramos otras referencias al tema (97,98).

Los casos de los 11 pacientes que aquí comunicamos (6 varones y 5 hembras), pertenecen en su mayoría a una NF-1. Sólo dos enfermas portadoras de NF-2 y un varón con NF-1 (Pacientes 7, 10 y 11) presentaron hamartomas combinados del epitelio pigmentario y la retina, los cuales, sumados a los 8 ya informados en la literatura internacional hacen un total de 11 casos. Conviene anotar que esta forma peculiar de hamartomas ha sido descrita más a menudo en conjunción con NF-2, aunque existe una comunicación de dos casos adicionales asociados a NF-1 (51).

Una de nuestras enfermas con NF-2 y hamartomas combinados de la retina y epitelio pigmentario (Paciente 10), exhibía en la cercanía de uno de ellos los llamados "vasos mellizos", definidos como una arteriola y vénula que corren paralelamente separadas una de la otra por un espacio menor que el diámetro de una vénula, localizado a dos diámetros de disco de la papila óptica y extendidos en una distancia mayor de un diámetro de disco (Figura 3.4c). Esta anomalía vascular ha sido previamente descrita en pacientes con enfermedad de von Hippel-Lindau o familiares con riesgo de sufrirla (23) y en el síndrome familiar de hemangiomas cavernosos retinianos (25). De acuerdo a nuestra investigación de la literatura sería la primera vez que se describen estos vasos en conjunción con NF-2.

Merece un comentario especial el paciente 9, portador de una NF-1 y quien era conocido hipertenso arterial por 25 años, en cuyas retinas se desarrolló una severa retinopatía obstructiva, en nuestra opinión tal vez agravada por su hipertensión, pero no enteramente dependiente de ella. Aunque se han descrito lesiones vasculares causantes de hipertensión en neurofibromatosis (17), estas fueron descartadas en nuestro paciente. La enfermedad vascular oclusiva de grandes vasos ha sido relacionada con neurofibromatosis y afecta la aorta y vasos cerebrales, renales, celíacos y mesentéricos (17). Se sospecha que en la mayoría de estos pacientes ocurre una proliferación de las células de

Schwann y displasia de las células musculares lisas de las arteriolas. Este fenómeno conduce a un estrechamiento progresivo de la luz del vaso donde a su vez, se produce la oclusión vascular completa, fibrosis secundaria, envolvimiento perivascular y proliferación de células gliales (21). Una instancia similar a la ocurrida en nuestro enfermo, pero de localización unilateral, fue descrita en un niño normotenso de 4 años con NF-1 (99). En ciertas zonas isquémicas de la retina de nuestro enfermo, se notaron áreas de neovascularización que, sin haber sangrado, desaparecieron espontáneamente en el tiempo (Figuras 3.3 y 3.4). Por su semejanza con los casos de enfermedad de Moyamoya descritos en conjunción con NF-1 hemos designado este aspecto como "variante retiniana de Moyamoya" (17,18,20,21,100,101).

El término hamartoma designa aquel crecimiento excesivo circunscrito o focal de componentes de un tejido que normalmente están presentes en él, aunque microscópicamente estén dispuestos en forma inapropiada (46). En las facomatosis la existencia de hamartomas en diversos órganos y tejidos son parte constitutiva de sus cuadros clínicos. La proliferación vascular aislada venosa y/o arterial presente en nuestros pacientes, formando, ya pequeños vasos tortuosos u ovillos planos en la retina superficial donde el vaso que los origina, muestra un calibre normal, ya variantes más complejas, parece adaptarse a la definición de hamartoma.

El grupo de 8 pacientes con una NF-1 definida y distintivas anomalías retinianas parecen constituir un espectro morfológico de complejidad creciente que abarca, desde simples y aisladas microanomalías de una sola vénula en la forma de un pequeño "tirabuzón", que se origina en venas temporales superiores o inferiores de calibre normal y se dirige superficialmente hacia el área macular donde simplemente desaparece (pacientes 4 y 5), o como se observó en 5 casos (pacientes 1, 2, 3, 6 y 7), forma un pequeño ovillo vascular plano enrollado sobre sí mismo una o más veces para desaparecer formando o no, una tenue red capilar. En la más severa malformación observada se notó una conjunción y exageración de ambos patrones en un área de gran extensión, donde los cambios afectan por igual a vénulas y arteriolas con adicional formación de una membrana epirretiniana (Paciente 8, Figura 3.1.). Estas membranas son más propias de las NF-2 que de los NF-1.

Opinamos que las anomalías por nosotros descritas corresponden por definición a una forma de hamartoma vascular puro, pues con la excepción de la paciente 8, no tienen el agregado de proliferación glial o de hiperplasia del epitelio pigmentario, y porque en sus formas más sutiles está limitado a vénulas de segundo orden, o en aquellas, las formas de mayor desarrollo, afectan por igual vénulas y arteriolas de primer orden.

Existiendo tantos informes en la literatura oftalmológica sobre las manifestaciones oculares y particularmente retinianas de las neurofibromatosis cabría preguntarse el por qué estos cambios no fueron descritos con anterioridad (1,3-5,28,32,35,102). Rutinariamente, el examen del fondo ocular se realiza con el oftalmoscopio indirecto, que si bien muestra un área más amplia de la retina, carece de la magnificación del oftalmoscopio directo. Realizamos nuestras observaciones con el oftalmoscopio directo y a partir del hallazgo en nuestro primer paciente comenzamos a aguzar al máximo la pesquisa en la búsqueda de cambios sutiles. Ello podría explicar el que minúsculas alteraciones como las informadas pudieran haber sido pasadas por alto en el pasado. Cabe en este momento mencionar lo que alguna vez escribiera el insigne hematólogo Maxwell M. Wintrobe, "...muchos ven, pero pocos miran", a lo que H. Fred agrega, "Pocos miran, porque pocos ven..." (103).

REFERENCIAS

1. Miller RN. The phacomatoses: neurofibromatosis. En: Walsh & Hoyt's Clinical neuro-ophthalmology. 4ª edición. Baltimore; William & Wilkins; 1988.p.1747-1765.
2. Von Recklinghausen F. Uber die multiplen fibrome de haut un ihre beziehung zu den multiplen neuromen. Berlin: Hirschwald; 1882.
3. Ragge NK. A study of historical, ophthalmic and genetic aspects of neurofibromatosis types 1 and 2. Cambridge: University of Cambridge Press; 1997.
4. Ragge NK. Clinical and genetic patterns of neurofibromatosis 1 and 2. Br J Ophthalmol 1993;77:662-672.
5. Catalano RA, Nelson LB, editores. Pediatric ophthalmology. A text atlas. Abnormalities affecting the entire eye and phacomatoses. Norwalk: Appleton & Lange; 1994.

6. Sieb JP, Schultheiss R. Segmental neurofibromatosis of the sciatic nerve. *Neurosurgery* 1992;31:1122-1125.
7. Purcell SM. Schwannomatosis. An unusual variant of neurofibromatosis or a distinct entity? *Arch Dermat* 1989;125:390-393.
8. Tilesius con Tilenau WG (1793). *Historia pathologica singularis cutis turpitudinis Jo. Godofredi Reinhardi Viri 50 Annorum*. Leipzig: SL Crusius. Index Cat Surgeon General; 1893.
9. Wishart J. Case of tumours in the skull, dura mater, and brain. *Edinburgh Med Surg* 1882;18:393-397.
10. Hecht F. Recognition of neurofibromatosis before von Recklinghausen. *Neurofibromatosis* 1989;2:180-184.
11. Hitchcock A. Some remarks on neuroma, with a brief account of three cases of anomalous cutaneous tumours in one family. *Am J Med Sci* 1862;93:320-328.
12. Virchow E. Ueber die reform der pathologischen und therapeutischen anschauungen durch die mikroskopischen untersuchen. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med* 1847;1:207-255.
13. Zanca A, Zanca A. Antique illustration of neurofibromatosis. *Int J Dermatol* 1980;19:55-58.
14. Riccardi VM. Von Recklinghausen neurofibromatosis. *N Engl J Med* 1981;305:1617-1627.
15. Consensus Development Conference. "National Institutes of Health, Neurofibromatosis: Conference statement, July 13-15, 1987". *Arch Neurol* 1988;45:575-578.
16. Consensus Development Panel. "National Institutes of Health Consensus Development Conference on acoustic neuroma, December 11-13, 1991" *Arch Neurol* 1991;51:202-207.
17. Halpern M, Currarino G. Vascular lesions causing hypertension in neurofibromatosis. *N Engl J Med* 1965;273:248-252.
18. Salyer WR, Salyer DC. The vascular lesions of neurofibromatosis. *Angiology* 1874;25:510-519.
19. Tomsick TA, Lukin RR, Chambers AA, Benton C. Neurofibromatosis and intracranial arterial occlusive disease. *Neuroradiology* 1976;11:229-234.
20. Lamas E, Diez R, Cabello A, Abad JM. Multiple intracranial arterial occlusions (Moyamoya disease) in patients with neurofibromatosis. *Acta Neurochir* 1978;45:133-145.
21. Erickson RP, Woolliscroft J, Allen RJ. Familial occurrence of intracranial occlusive disease (Moyamoya) in neurofibromatosis. *Clin Genet* 1988;18:191-196.
22. Rizzo JF, Lessell S. Cerebrovascular abnormalities in neurofibromatosis type 1. *Neurology* 1994;44:1000-1002.
23. Schmidt D, Neumann PH. Retinal vascular hamartoma in von Hippel-Lindau disease. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1163-1167.
24. De Yong PTVM, Verkaat RJF, van de Vooren MJ, Majoor-Krakauer DF, Wiegel AR. Twin vessels in von Hippel-Lindau disease. *Am J Ophthalmol* 1988;105:165.
25. Bottoni F, Canevi MP, Canger R, Orzalesi N. Twin vessels in familial retinal cavernous hemangioma. *Am J Ophthalmol* 1990;109:285-289.
26. Landau K, Dossetor FM, Hoyt WF, Muci-Mendoza R. Retinal hamartoma in neurofibromatosis type 2. *Arch Ophthalmol* 1990;108:328-329.
27. Ledbetter DH, Rich DC, O'Connell P, Leppert M, Carey JC. Precise localization of NF-1 to 17q11.2 by balanced translocation. *Am J Human Genet* 1989;44:20-24.
28. Ragge NK, Baser ME, Klein J, Nechiporuk A, Sainz J, Pulst S, et al. Ocular abnormalities in neurofibromatosis 2. *Am Ophthalmol* 1995;120:634-641.
29. Lubs MLE, Bauer MS, Formas ME. Iris hamartomas in the diagnosis of neurofibromatosis. *Int Pediat* 1990;5:261-265.
30. Lubs MLE, Bauer MS, Formas ME, Djokic B. Lisch nodules in neurofibromatosis. *N Engl J Med* 1991;324:1264-1266.
31. Lewis RA, Riccardi VM. von Recklinghausen neurofibromatosis. Incidence of iris hamartomata. *Ophthalmology* 1981;88:348-354.
32. Huson S, Jones D, Beck L. Ophthalmic manifestations of neurofibromatosis. *Br J Ophthalmol* 1987;71:235-238.
33. Brownstein S, Little J. Ocular neurofibromatosis. *Ophthalmology* 1983;90:1595-1599.
34. Burke JP, Leitch RJ, Talbot JF, Parsons MA. Choroidal neurofibromatosis with congenital iris ectropion and buphthalmos: relationship and significance. *Pediat Ophthalmol Strab* 1991;28:265-267.
35. Destro M, D'Amico DJ, Gragoudas ES, Brockhurst RJ, Pinnolis MK, Albert DM, et al. Retinal manifestations of neurofibromatosis. Diagnosis and management. *Arch Ophthalmol* 1991;109:662-666.
36. Wolter JR, González-Sirit R. Neurofibromatosis of the choroid. *Am J Ophthalmol* 1962;54:217-225.
37. Martyn LJ, Knox DL. Glial hamartoma of the retina in generalized neurofibromatosis. *Brit J Ophthalmol* 1972;56:487-491.
38. Kanter WR, Eldridge R, Fabricant R, Allen JC, Koerbert

- T. Central neurofibromatosis with bilateral acoustic neuroma: Genetic, clinical and biochemical distinctions from peripheral neurofibromatosis. *Neurology* 1980;851-859.
39. Perry HD, Font RL. Iris nodules in von Recklinghausen's neurofibromatosis. Electron microscopic confirmation of their melanocytic origin. *Arch Ophthalmol* 1982;100:1635-1640.
 40. Satran L, Letson RD, Seljeskog EL. Neurofibromatosis with congenital glaucoma and buphthalmos in a newborn. *Am J Dis Child* 1980;134:182-183.
 41. Ragge NK, Acheson J, Murphree AL. Iris mammillations: significance and associations. *Eje* 1996;10:86-91.
 42. Collins ET, Batten RD. Neurofibroma of the eyeball and its appendages. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1905;25:248-257.
 43. Gass J. An unusual hamartoma of the pigment epithelium and retina simulating choroidal melanoma and retinoblastoma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1973;71:171-185.
 44. Kylstra JA, Aylsworth AS. Cone rod dystrophy in a patient with neurofibromatosis type 1. *Can J Ophthalmol* 1993;28:79-80.
 45. Palmer M, Carney M, Combs J. Combined hamartoma of the retinal pigment epithelium and retina. *Retina* 1990;10:33-36.
 46. Spencer WH. *Ophthalmic pathology. An atlas and textbook.* 3ª edición. Filadelfia: WB Saunders; 1985.
 47. Savino PJ, Glaser JS, Luxenberg MN. Pulsating enophthalmos and choroidal hamartomas: Two rare stigmata of neurofibromatosis. *Br J Ophthalmol* 1977;61:483-488.
 48. Kurosawa A, Kurosawa H. Ovoid bodies in choroidal neurofibromatosis. *Arch Ophthalmol* 1982;100:1939-1941.
 49. Bacin F, Kemeny JL, D'Hermies F, Rozan R, Decroix H, Dalens H, et al. Melanome malin de la choroïde associé à une neurofibromatose. *J Fr Ophthalmol* 1993;16:184-190.
 50. Cotlier E. Café-au-lait spots of the fundus in neurofibromatosis. *Arch Ophthalmol* 1977;95:1990-1993.
 51. Gartner S. Malignant melanoma of the choroid in von Recklinghausen's disease. *AJ Ophthalmol* 1940;23:73-78.
 52. Nordman J, Brini A. von Recklinghausen's disease and melanoma of the uvea. *Br J Ophthalmol* 1970;54:641-648.
 53. Yanoff M, Zimmerman LE. Histogenesis of malignant melanomas of the uvea. *Arch Ophthalmol* 1967;77:331-336.
 54. Hoyt WF, Imes RK. Optic gliomas of neurofibromatosis 1 (NF-1): Contemporary perspectives. En: *Tuberous sclerosis and neurofibromatosis: epidemiology, pathophysiology, biology and management.* New York: Elsevier Science Pub; 1990.
 55. Imes RK, Hoyt WF. Magnetic resonance imaging signs of optic nerve gliomas in neurofibromatosis. *Am J Ophthalmol* 1991;111:729-734.
 56. Riccardi VM. Type 1 neurofibromatosis and the pediatric patient. *Curr Prob Pediat* 1992;22:66-106.
 57. Marchall D. Glioma of the optic nerve as a manifestation of von Recklinghausen's disease. *Am J Ophthalmol* 1954;37:15-36.
 58. Hochstrasser HE, Boltshauser E, Valavanis A. Brain tumors in children with von Recklinghausen neurofibromatosis. *Neurofibromatosis* 1988;1:233-239.
 59. Listernick R, Charrow J, Greenwald M, Mets M. Natural history of optic pathway tumors in children with neurofibromatosis type 1. *J Pediat* 1994;125:63-66.
 60. Rossi LN, Pastorino G, Scotti G, Gazocchi M, Maninetti MM, Zanolini C, et al. Early diagnosis of optic glioma in children with neurofibromatosis type 1. *Childs Nerv Syst* 1994;10:426-429.
 61. Habiby R, Silverman B, Listernick R, Charrow J. Precocious puberty in children with neurofibromatosis type 1. *J Pediat* 1995;126:364-367.
 62. Kuenzle C, Weissert M, Roulet E, Bode H, Schefer S, Huisman T, et al. Follow-up of optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis type 1. *Neuropediatrics* 1994;25:295-300.
 63. Stern J, Jakobiec FA, Housepian EM. The architecture of optic nerve gliomas with and without neurofibromatosis. *Arch Ophthalmol* 1980;98:505-511.
 64. Seiff SR, Brodsky MC, MacDonald G, Berg BO, Howes ELJ, Hoyt WF. Orbital optic glioma in neurofibromatosis. Magnetic resonance diagnosis of perineural arachnoidal gliomatosis. *Arch Ophthalmol* 1987;105:1689-1692.
 65. Housepian EM, Chi TL. Neurofibromatosis and the optic pathway gliomas. *J Neuro-Oncol* 1993;15:51-55.
 66. Rush JA, Younge BR, Campbell RJ, MacCarty CS. Optic glioma: Long-term follow-up of 85 histopathologically verified cases. *Ophthalmology* 1982;89:1213-1219.
 67. Packer RJ, Bilaniuk LT, Cohen BH, Braffman BH, Obringer AC, Zimmerman RA, et al. Intracranial visual

ANORMALIDADES VASCULARES RETINIANAS

- pathway glioma in children with neurofibromatosis. *Neurofibromatosis* 1988;1:212-222.
68. Jackson IT, Carbonnel, Potparic Z, Shaw K. Orbitotemporal neurofibromatosis: classification and treatment. *Plast Reconstr Surg* 1993;92:1-11.
 69. Fukuta K, Jackson IT. Orbital neurofibromatosis with enophthalmos. *Br J Plastic Surg* 1993;46:36-38.
 70. Evans DRG, Huson SM, Donnai D, Neary W, Blair V, Teare D, et al. A genetic study of type 2 neurofibromatosis in the United Kingdom: 1. Prevalence, mutarion rate, fitness, and confirmation of maternal transmission effect on severity. *J Med Genet* 1992;29:841-846.
 71. Wolff R, Frazer K, Jackler R, Lanser M, Pitts L, Cox D. Analysis of chromosome 22 deletions in neurofibromatosis type 2-related tumors. *Am J Human Genet* 1992;51:478-485.
 72. Parry DM, Eldridge R, Kaiser-Kupfer MI, Bouzas EA, Pikus A, Patronas N. Neurofibromatosis 2 (NF-2): clinical characteristics of 63 affected individuals and clinical evidence for heterogeneity. *Am J Med Genet* 1994;52:450-461.
 73. Kaiser-Kupfer MI, Freidlin V, Datiles M, Edwards P, Sherman J, Parry D et al. The association of posterior capsular lens opacities with bilateral acoustic neuromas in patients with neurofibromatosis type 2. *Arch Ophthalmol* 1989;107:541-545.
 74. Bouzas EA, Freidlin V, Parry DM, Eldridge R, Kaiser-Kupfer MI. Lens opacities in neurofibromatosis 2: further significant correlations. *Br J Ophthalmol* 1993;77:354-357.
 75. Bouzas EA, Parry DM, Eldridge R, Kaiser-Kupfer MI. Visual impairment in patients with neurofibromatosis 2. *Neurology* 1993;43:622-623
 76. Kaye L, Rothner A, Beauchamp G, Meyers S, Estes M. Ocular findings associated with neurofibromatosis type 2. *Ophthalmology* 1992;99:1424-1429.
 77. Tonsgard JH, Oesterle CS. The ophthalmologic presentation of neurofibromatosis 2 in childhood. *J Pediat Ophthalmol Strab* 1993;30:327-330.
 78. Bouzas EA, Parry DM, Eldridge R, Kaiser-Kupfer MI. Familial occurrence of combined pigment epithelial and retinal hamartomas associated with neurofibromatosis 2. *Retina* 1992;12:103-107.
 79. Good W, Brodsky M, Edwards M, Hoyt WF. Bilateral retinal hamartomas in neurofibromatosis type 2. *Br J Ophthalmol* 1991;75:190.
 80. Sivalingam A, Augsburg J, Perlono G, Zimmerman R, Barabas G. Combined hamartoma of the retina and retinal pigment epithelium in a patient with neurofibromatosis type 2. *J Pediat Ophthalmol Strab* 1991;28:320-322.
 81. Fischer G, Fischer C, Remond J. Hearing preservation in acoustic neurinoma surgery. *J Neurosurg* 1992;76:910-917.
 82. Glasscock MEI, Hays JW, Minor LB, Haynes DS, Carrasco VN. Preservation of hearing in surgery for acoustic neuromas. *J Neurosurg* 1993;78:864-870.
 83. Selesnick SH, Jackler RK, Pitts LW. The changing clinical presentation of acoustic neuromas in the MRI era. *Laryngoscope* 1993;103:431-436.
 84. Pearson-Web M, Kaiser-Kupfer MI, Eldridge R. Eye findings in bilateral acoustic (central) neurofibromatosis. Association with presenile lens opacities and cataracts but absence of Lisch nodules. *New Engl J Med* 1986;315:1553-1554.
 85. Shapland CD, Greenfield JG. A case of neurofibromatosis with meningeal tumour involving the left optic nerve. *Trans Ophthalmol Soc U K.* 1935;55:257-279.
 86. Goldsmith J. Neurofibromatosis associated with tumors of the optic papilla. *Arch Ophthalmol* 1949;41:718-729.
 87. Dossetor FM, Landau K, Hoyt WF. Optic disk glioma in neurofibromatosis type 2. *Am J Ophthalmol* 1989;108:602-603.
 88. Garreto NS, Ameriso S, Molina HA, Arberas C, Salvat JK, Monteverde D, et al. Type 2 neurofibromatosis with Lisch nodules. *Neurofibromatosis* 1989;2:315-321.
 89. Charles SJ, Moore AT, Yates JRW, Ferguson-Smith MA. Lisch nodules in neurofibromatosis type 2. *Arch Ophthalmol* 1989;107:1571-1572.
 90. Perry H. Isolated neurofibromas of the conjunctiva. *Am J Ophthalmol* 1992;89:112-113.
 91. López Villoria L. Neuroma plexiforme. *Arch ORL Oftalmol Neurol* 1940;1:162-165.
 92. Chuecos PA. A propósito de un caso de neurofibromatosis generalizada o enfermedad de Recklinghausen. *Rev Col Med Edo Mérida* 1957;7:25-42.
 93. Lizarzabal M. Diagnóstico radiológico de un neurofibroma mediastinal en un caso de neurofibromatosis o enfermedad de von Recklighausen. *Rev Soc Med Quir Zulia* 1959;33:27-34.
 94. Rodríguez de Lima A. Conducta quirúrgica en la enfermedad de Recklinghausen. *Bol Soc Venez Cir* 1961;63:45-53.
 95. Seijas O. Neurofibromatosis generalizada o enfermedad

- de Recklinghausen (A propósito de un caso de neurofibroma voluminoso del nervio mediano). *Gac Méd Caracas* 1961;60:475-481.
96. Maza S, Grom E. Neurofibromatosis de von Recklinghausen. *Rev Oftalmol Venez* 1972;30:74-81.
 97. Espino JM. Historia de la oftalmología en Venezuela hasta 1955. Caracas: Imprenta Nacional; 1955.
 98. González-Sirit R. Bibliografía oftalmológica venezolana. Caracas: Editorial Cisne; 1977.
 99. Moadel K, Yannuzzi LA, Ho HC, Ursekar A. Retinal vascular occlusive disease in a child with neurofibromatosis. *Arch Ophthalmol* 1994;112:1021-1023.
 100. Taboada D, Alonso A, Moreno J, Muro D, Mulas F. Occlusion of the cerebral arteries in Recklinghausen's disease. *Neuroradiology* 1979;18:281-284.
 101. Pellock JM, Kleinman PK, McDonald BM, Wixson D. Childhood hypertensive stroke with neurofibromatosis. *Neurology* 1980;30:656-659.
 102. Castanheira-Dinis A, Novais M, Cravo I, Campos F, Gouveia-Andrade L, Ribeiro-Da Silva J. Visual function in neurofibromatosis. *J Neuro-Ophthalmol* 1996;16:234-240.
 103. Frad HL. Requiem for the ophthalmoscope. *Hosp Practice* 1994;29:37-38.

“Discurso de orden del Dr. Temístocles Carvallo, Individuo de Número”

“Cuando Francisco Bustamante efectuó la primera ovariectomía a las márgenes del Coquivacoa, el 31 de agosto de 1874, dejándose guiar por los conocimientos adquiridos en las escuelas más avanzadas de la vieja Europa, es cierto que no hizo sino aplicar bajo el candente sol del trópico, los conocimientos propalados por sabios de la talla de Spencer Wells, Peán, Koeberlé, Baker Brown y otros; pero debemos tomar en cuenta que no era lo mismo realizar un acto quirúrgico a orillas del Támesis o del Sena, asistidos por ayudantes hábiles, formados en la diaria labor nosocomial, como en la apartada provincia venezolana, sin instrumentos adecuados, ni rodeado tampoco por discípulos que con recogimiento casi religioso, seguían las audacias del bisturí, por regiones anatómicas hasta entonces intocadas: sino ante un auditorio en gran parte hostil que observaba al joven cirujano, con el recelo despertado casi siempre por la iniciativa civilizadora en las regiones subconscientes de la ignorancia anónima. Y sin embargo, la mano que “con una pluma mojada en tinta, trazó una línea en la misma dirección de la línea blanca, empezando a seis centímetros del

ombiligo y llegando cuatro por encima del pubis”, como en estilo familiar nos lo relata un testigo ocular del suceso: no titubeó un instante, porque esa mano era guiada por una conciencia recta y obedecía a los impulsos de un criterio muy sólido, forjado en las disciplinas de la experiencia y el estudio.

Por otra parte, fuera de los peligros inmediatos de hemorragia o infección tan naturales si recordamos las circunstancias adversas del medio y los precarios elementos de que disponía el médico zuliano, el diagnóstico no era seguro para muchos de sus colegas y por grandes que fuesen la destreza y habilidad del operador, podía acontecer que el examen, aunque sagaz y metódico, lo condujese a una errónea apreciación clínica y desencadenase la ira de los críticos que apoyándose en la autoridad de Duplay, consideraban la intervención como procedimiento arriesgado o demasiado radical, sólo recomendable cuando el desarrollo extraordinario del tumor y sus posibles complicaciones pusiesen en grave trance la vida de la enferma”. (*Gac Méd Caracas* 1944;51:176-182.