



**Universidad**  
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

# **NÓDULOS COROIDEOS HIPER REFLECTIVOS COMO NUEVO CRITERIO DIAGNÓSTICO DE NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1**

Autora: ITZIAR RANERO RAMÓN

DIRECTORES: Javier Ascaso y Javier Mateo

Universidad de Zaragoza, Facultad de Ciencias  
Grado en Óptica y Optometría 2022/2023

# ÍNDICE

1- ABREVIATURAS Y PALABRAS CLAVE.....	3
2- RESUMEN.....	4
3- INTRODUCCIÓN	
3.1- Neurofibromatosis.....	5
3.1.2- Definición de la neurofibromatosis y sus tipos.....	5
3.1.3- Diagnóstico, etiología, prevalencia y tratamiento de NF1.....	6
3.1.4- Síntomas y afectación a la salud ocular.....	7
3.2. Cuadro diagnóstico actual de NF1.....	9
3.3- Nódulos coroideos hiperreflectivos.....	10
3.4- Anomalías microvasculares de la retina que recubren los nódulos coroideos en NF1.....	13
3.5- Reporte de un caso real.....	14
4- RELEVANCIA DEL TEMA.....	17
5- OBJETIVOS.....	17
6- METODOLOGÍA.....	17
7- RESULTADOS.....	18
8- DISCUSIÓN.....	20
9- CONCLUSIÓN.....	20
10- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	
9.1- Redacción.....	21
9.1-Fotografías.....	23

# 1-ABREVIATURAS Y PALABRAS CLAVE

**Palabras clave:** tumor maligno de la vaina de los nervios periféricos, trastorno del desarrollo neurológico, sistema nervioso, neurofibromatosis tipo 1, neuro fibroma plexiforme, síndrome de predisposición tumoral, neuro fibroma, glioma de la vía óptica, nódulos coroideos, patología neuro oftalmológica, enfermedad hereditaria, hiper reflectividad coroidea, hamartoma coroideo, imágenes infrarrojas, angiografía por tomografía de coherencia óptica

## **Abreviaturas:**

NF: neurofibromatosis

NF1: neurofibromatosis tipo 1

RM: resonancia magnética

TC: tomografía computarizada

Imagen NIR: imagen de reflectancia del infrarrojo cercano

OCT: tomografía de coherencia óptica

OCTA: angiografía por tomografía de coherencia óptica

AV: agudeza visual

PA: polo anterior

PIO: presión intraocular

ICGA (siglas en inglés): angiografía con verde indocianina

EDI (siglas en inglés): imágenes de profundidad mejoradas

## 2- RESUMEN

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es una de las afecciones autosómicas dominantes más comunes del sistema nervioso central. El diagnóstico se basa en los criterios de diagnóstico clínico y/o en una mutación confirmada molecularmente en el gen NF1. Este trabajo investiga la posibilidad de fundamentar los nódulos coroideos como criterio diagnóstico de la enfermedad. Se ha utilizado la lámpara de hendidura y el OCT-HRA Spectralis Heidelberg para la realización de las medidas. La forma de visualizarlos es no invasiva, muy rápida y fácil de interpretar. Estos hallazgos no suponen ningún riesgo ni para la visión ni para la estructura retino-coroidea. Estos nódulos coroideos que aparecen hiperreflectivos únicamente en las imágenes NIR se ven sólo en los pacientes con NF1, la frecuencia de encontrarlos es tan elevada como la de hallar nódulos de Lisch.

Neurofibromatosis type 1 (NF1) is one of the most common autosomal dominant conditions of the central nervous system. Diagnosis is based on clinical diagnostic criteria and/or a molecularly confirmed mutation in the NF1 gene. This work investigates the possibility of substantiating choroidal nodules as a diagnostic criterion for the disease. Slit lamp and Spectralis Heidelberg OCT-HRA have been used to perform the measurements. The way to visualize them is non-invasive, very fast and easy to interpret. These findings do not pose any risk either to vision or to the retinochoroidal structure. These choroidal nodules that appear hyperreflective only on NIR images are seen only in patients with NF1, the frequency of finding them is as high as that of finding Lisch nodules.

## 3-INTRODUCCIÓN

### 3.1- NEUROFIBROMATOSIS

#### 3.1.2- Definición de la neurofibromatosis y sus tipos

La neurofibromatosis es un conjunto de trastornos relacionados que tienen manifestaciones neurológicas y cutáneas con causas genéticas diferentes. El diagnóstico se basa en los criterios de diagnóstico clínico y/o en una mutación confirmada molecularmente en el gen NF1. Entre los síntomas que encontramos de la NF, podemos hallar la aparición de tumores benignos y malignos (estos últimos de menor frecuencia) con afectación a nervios centrales y periféricos, aparición de máculas o manchas de tonalidad marrón en la piel, escoliosis, **compromiso de la salud visual**, estenosis acueductal, displasia vascular y lesiones óseas, entre otras. <sup>1,2</sup>

La enfermedad se encuentra dividida en tres tipos:

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) o antiguamente denominada enfermedad de von Recklinghausen, es la más fácil de encontrar de las tres y representa uno de los trastornos de predisposición al cáncer diagnosticados con mayor frecuencia que afectan al sistema nervioso. Se trata de un trastorno sistémico y que presenta como hallazgos más característicos los signos cutáneos y neuronales. Normalmente, esta condición se diagnostica en la etapa infantil, con las primeras manifestaciones pigmentarias de la piel.

A pesar de que en la gran mayoría de los pacientes pediátricos de temprano diagnóstico que la padecen siguen patrones de crecimiento y desarrollo físico-intelectual normal, presentan un mayor riesgo de sufrir discapacidad intelectual y problemas en el aprendizaje que los no pacientes de este tipo de la enfermedad. <sup>1,2,3,4</sup>

La neurofibromatosis tipo 2 (NF2)

Para este segundo tipo, se estima que aproximadamente el 10% de los casos de neurofibromatosis presentan este tipo. En este caso, la característica o signo principal es la presencia de neuromas acústicos bilaterales congénitos, con factor genético heredado de alguno de los dos progenitores en la mayoría de los pacientes. Los síntomas suelen aparecer en la infancia o a comienzos de la edad adulta y son, principalmente, hipoacusia, inestabilidad y, en pocas ocasiones, debilidad facial. <sup>1</sup>

La neurofibromatosis tipo 3 o schwannomatosis

El tercer caso tiene una prevalencia de un 15% aproximadamente de cada caso de neurofibromatosis.

Está íntimamente relacionado con una mutación de un gen supresor tumoral. Aparecen schwannomas en nervios vertebrales y periféricos, presentando en muchos casos un grado alto de dolor (frecuentemente primer síntoma: el dolor). Puede confundirse con la NF2 debido a la presencia de estos schwannomas en ambos tipos, pero el gen afectado es diferente y ésta no presenta neuromas acústicos y, por tanto, el paciente no tiene problemas auditivos. <sup>1</sup>

### 3.1.3- Diagnóstico, etiología, prevalencia y tratamiento de NF1.

El **diagnóstico** se compone principalmente por dos pilares básicos, la evaluación clínica y las pruebas diagnósticas basadas en la imagen, como son la RM cerebral y la TC craneal. Los exámenes genéticos no son frecuentes debido a que la clínica suele ser bastante clara.

La mayoría de los pacientes de NF1 se localizan durante un examen clínico cutáneo, esquelético y óseo rutinario o con motivos estéticos (manchas en la piel) o evaluaciones sospechosas a causa de antecedentes familiares.

Sin embargo, para pacientes que necesitan una evaluación más detallada y completa de la afectación neurológica o posible existencia de glioma óptico se suele recurrir a la fotografía médica, RM, TC, campimetrías y OCT (tomografía de coherencia óptica), todo esto de forma interdisciplinar con neurooftalmología. <sup>1,6</sup>

La **prevalencia** de esta enfermedad es de aproximadamente una entre tres mil. (1 entre 3000) personas. <sup>3</sup>

Las causas o el **origen** de que se produzca la aparición de esta enfermedad en un individuo sano habitualmente están relacionadas con la predisposición genética de la persona, pero son frecuentes las mutaciones nuevas sin antecedentes familiares (entre el 30% y 50%). <sup>6</sup>

Concretamente, el gen de la NF1 aparece en la banda 17q11.2, codificando la síntesis de la proteína neurofibromina como supresor tumoral. Se trata de un trastorno autosómico dominante, con influencias sexuales dimórficas y con papel de la genética y genómica de la línea germinal. <sup>1,4</sup>

#### **Tratamiento** de la NF1:

No existe, en la actualidad, ningún tratamiento general de la enfermedad.

El tratamiento es sintomático o según los signos que vayan apareciendo durante el transcurso de la enfermedad.

Para los neurofibromas sintomáticos, la cirugía para extirparlos o researlos son los métodos más comunes, sin embargo, debido al riesgo que existe de anulación de

función nerviosa del nervio afectado y a la tendencia de resurgir en el mismo lugar, han aparecido ensayos en pruebas como el uso de sirolimús tópico, un inhibidor de la vía mTOR que ha demostrado eficacia en el manejo del dolor asociado con neurofibromas plexiformes y en menor medida en la reducción del tamaño.

En el caso de los tumores malignos, se recurre a la quimioterapia o radioterapia, igual que un tumor cuyo origen no tenga relación con esta enfermedad. <sup>1</sup>

Los gliomas ópticos (tumores del nervio óptico) no suelen ser tratados, ya que, en su gran mayoría, no producen síntomas, pero sí se estudian periódicamente para controlar su evolución. En el caso de que presente una progresión activa, la quimioterapia suele ser una opción eficaz. <sup>1</sup>

### 3.1.4- Síntomas y afectación a la salud ocular.

Las manifestaciones típicas pueden estar presentes desde el nacimiento, pero la mayoría de estos signos aparecen progresivamente conforme va aumentando la edad del paciente, lo que sugiere exámenes cada cierto tiempo para abordar los continuos requerimientos del desarrollo y funcionamiento óptimo del organismo y minimizar los riesgos de complicaciones graves de salud. <sup>3</sup>

La mayoría de los pacientes con NF1 son, como se indicó anteriormente, asintomáticos, pero los signos y síntomas claves de esta enfermedad son afecciones neurológicas, deformidades óseas, efélides en la axila o ingle y, en más del 90% de los casos, la aparición de esas características **lesiones cutáneas** de diferentes tonalidades de marrón. (Figura 1). Estas, en concreto, aparecen en el momento del nacimiento o en el período de lactancia. Pueden confundirse con pecas, pero se considera signo cuando la persona presenta seis o más máculas, aunque el número suele ser bastante mayor y son de gran tamaño (en adultos supera los quince milímetros de diámetro). <sup>1,6</sup>

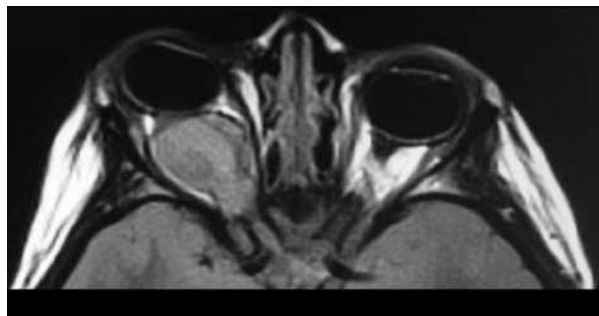


*Figura 1. Manchas color “café con leche” típicas de un paciente de NF1*

Los **neurofibromas cutáneos** son otro síntoma frecuente de esta enfermedad, surgen a lo largo de los nervios periféricos apareciendo en etapas tardías de la infancia, su aspecto es parecido al de verrugas, pero la diferencia radica en la cantidad, encontrándose desde un pequeño número hasta miles de ellos. Si tienen un tamaño excesivo pueden poner en compromiso algunos nervios debido a la compresión que producen sobre ellos, causando parestesias distales, debilidad o dolor radicular si los neurofibromas han crecido en las raíces nerviosas espinales, por ejemplo. <sup>1</sup>

Las **alteraciones óseas**, menos frecuente, en su mayoría son displasias fibrosas, quistes óseos subperiósteos, festoneados vertebrales, escoliosis, pseudoartrosis o **ausencia del ala mayor del esfenoides (pared posterior de la órbita) provocando un exoftalmos pulsátil.** <sup>1</sup>

**Gliomas ópticos**, son tumores que aparecen solamente en la NF de tipo 1, son, concretamente, astrocitomas pilocíticos de bajo grado que pueden ser asintomáticos o, en casos de gravedad, desarrollarse aumentando hasta comprimir el nervio óptico y poner en riesgo la visión, sobre todo si son de localización quiasmática. (Figura 2). Estos gliomas de las vías ópticas suelen aparecer antes de los diez años de edad y los presentan aproximadamente entre el 10 y el 25% de los pacientes de NF1. Los síntomas que refieren los pacientes con un glioma óptico suele ser pérdida de agudeza visual, proptosis, alteración de la visión de color, atrofia óptica y defecto pupilar aferente (DPAR+). <sup>6</sup>



*Figura 2. Resonancia magnética de órbitas que muestra un glioma del nervio óptico derecho, en una niña de 7 años. Corte axial.*

**Nódulos de Lisch**, también son hallazgos oculares que forman parte de los criterios diagnósticos de NF1 cuando se presentan mínimo dos.

Son hamartomas pigmentarios del iris, con relieve, que se observan por primera vez, normalmente, antes de los 6 años, pero, conforme el paciente va creciendo, van apareciendo más.

Estos nódulos tienen, habitualmente, un color marrón claro u oscuro y se hacen más evidentes en ojos con iris claro. No tienen afectación en la visión y son inofensivos. Su



diagnóstico se realiza mediante exploración en lámpara de hendidura (LH) (figuras 3 y 4).<sup>5,6</sup>

En los bebés o niños pequeños estos nódulos de iris pueden ser decisivos a la hora de dar el diagnóstico de NF1 cuando los demás criterios diagnósticos clásicos no están del todo claros. Por eso, es muy importante saber diferenciar estos hamartomas iridianos de otras patologías o condiciones neurocutáneas también típicas de edades tempranas.<sup>5</sup>

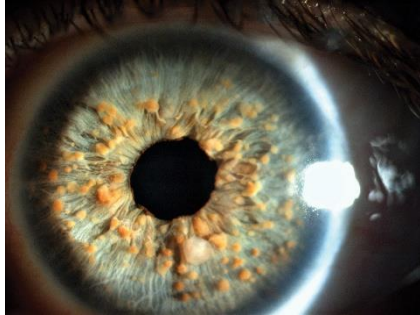


Figura 3. Vista de nódulos de Lisch

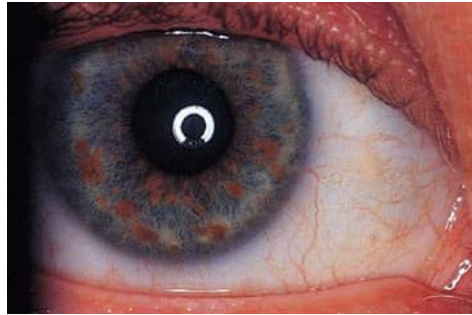


Figura 4. Nódulos de Lisch

### 3.2- CUADRO DIAGNÓSTICO ACTUAL DE NF1

Criterios diagnósticos de NF1 (1987, INS) (diagnóstico si se cumplen 2 o más)

CORPORALES	OCULARES
Presencia de 6 o más manchas "café con leche" mayores de 5mm antes de la pubertad o mayores de 15mm en pospuberales	Glioma de la vía óptica
Presencia de 2 o más neurofibromas o uno plexiforme	Observar con lámpara de hendidura 2 o más nódulos de Lisch (hamartomas)
Pecas/efélides en la axila o ingle	Nódulos coroideos (posible nuevo criterio)
Una lesión ósea (displasia de esfenoides o adelgazamiento de la cortical de huesos largos)	
Un pariente de primer grado afectado (padres, hermanos, hijos)	

### 3.3- NÓDULOS COROIDEOS HIPERREFLECTIVOS

La prevalencia de los nódulos hiperreflectantes de la coroides puede ser más elevada de lo que se pensaba, puesto que los pacientes que no presentan ningún síntoma, molestia ocular o alteración de la visión no se someten a una exploración ocular completa.

Asimismo, cuando sí se realiza un examen ocular completo, normalmente se someten a fondo de ojo (donde no se puede apreciar este hallazgo en particular) y no se examina ni con imágenes NIR ni con OCT.

En el fondo de ojo normal no pueden verse porque el epitelio pigmentario de la retina contiene melanina que bloquea el paso de la luz visible a la coroides y, por tanto, se mantienen ocultos.

En diferentes estudios se reporta una prevalencia de nódulos coroideos en NF1 de entre el 82% (Viola, F. *et al*)<sup>12</sup> y el 97% (Moramarco, A. *et al*)<sup>13</sup>.

A continuación, una imagen comparativa OCT NIR, la fotografía superior muestra una retina normal y la inferior exhibe una retina con nódulos coroideos hallados mediante hiperreflectividad.

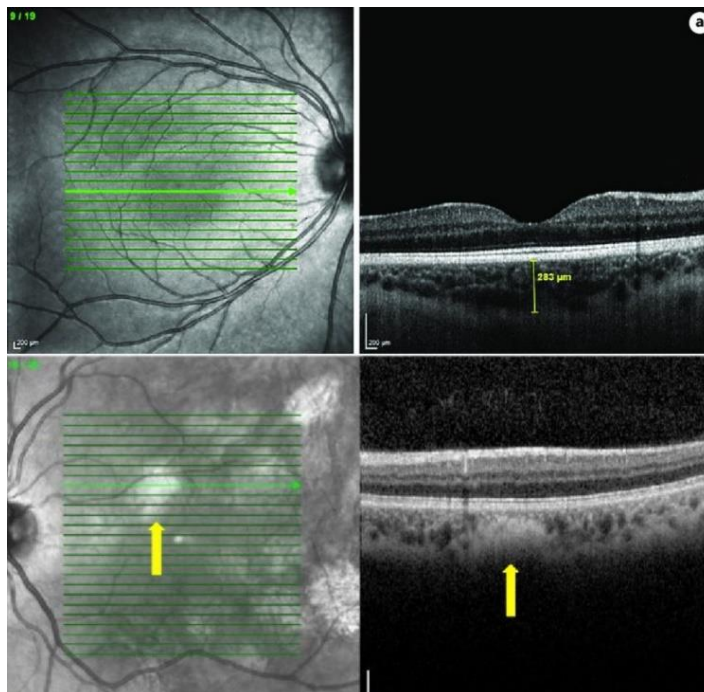
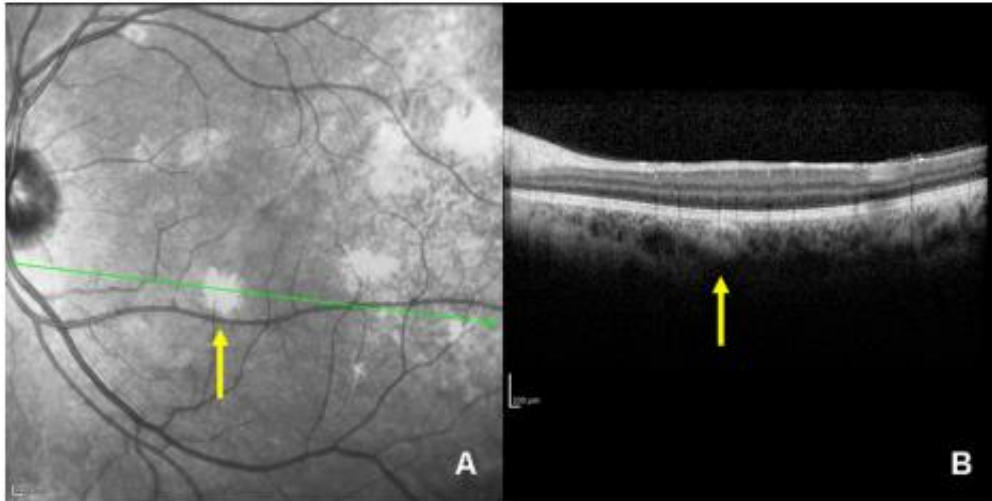


Figura 5. Confrontación retina normal y retina con nódulos coroideos

Nódulos coroideos detectados por Spectralis HRA+OCT (figura 5). La imagen inferior izquierda muestra el polo posterior de la retina, visualizado con reflectancia en el infrarrojo cercano. Las líneas verdes se traducen en cortes horizontales. Se selecciona la

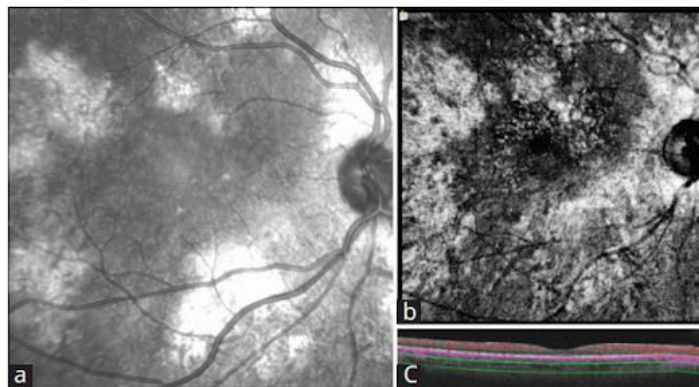
sección que contiene un nódulo coroideo (flecha amarilla), y el nódulo segmentado por OCT se muestra en la imagen de la derecha.



*Figura 6*

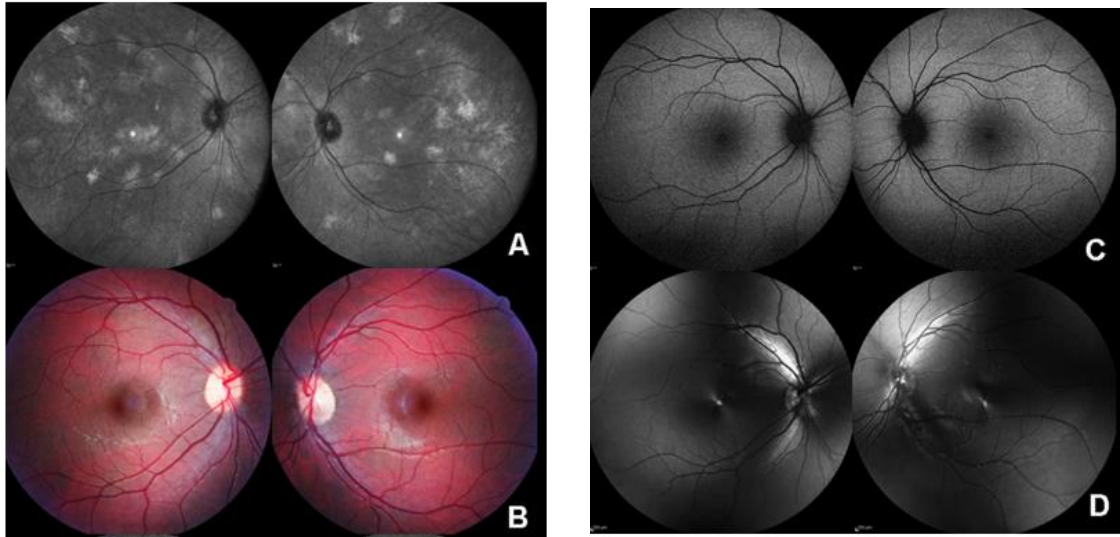
Nódulos coroideos detectados por OCT (figura 6A). La imagen transversal de OCT se obtuvo a lo largo de la línea verde. La OCT (figura 6B) correspondiente muestra que estas lesiones se localizan dentro del tejido coroideo.<sup>7</sup>

Las lesiones brillantes de la imagen NIR (figura 7a) se corresponden con las áreas de hiperflujo de la capa profunda de la coroides que se puede observar en la angiografía OCTA (figura 7b), cuya segmentación se ve en la exploración de la figura 7c. Anteriormente se utilizaba la angiografía con verde indocianina (ICGA) para caracterizar estas lesiones coroideas.<sup>9,16</sup>



*Figura 7*

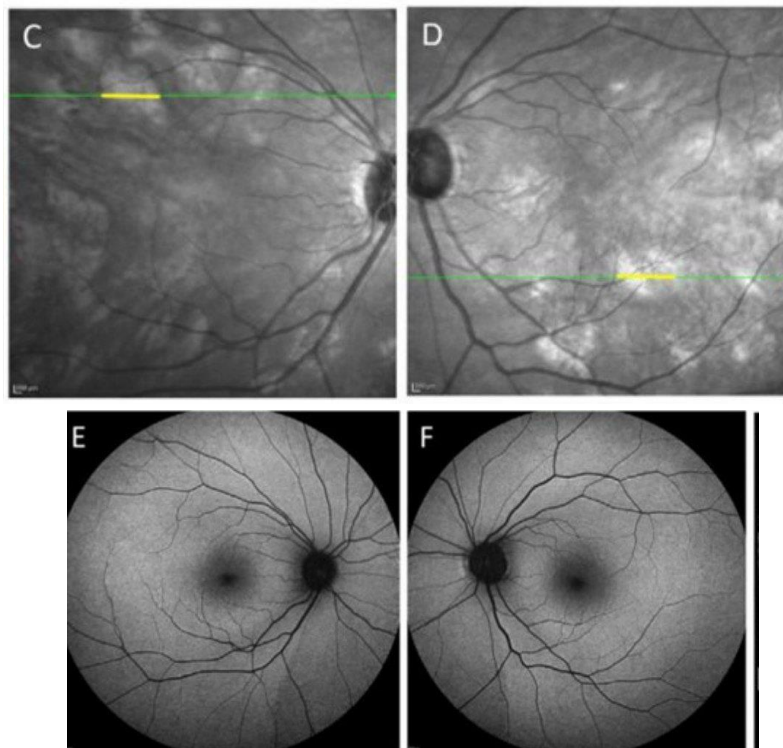
Estos nódulos coroideos son hiperreflectivos, lo que se cree que se debe a una rica irrigación vascular de estos. Cuando se estudia la coroides en estos nódulos se ve una alteración de la morfología y grosor, este último con un adelgazamiento generalizado del neuroepitelio, el epitelio pigmentario de la retina y la capa nuclear externa.<sup>9,16</sup>

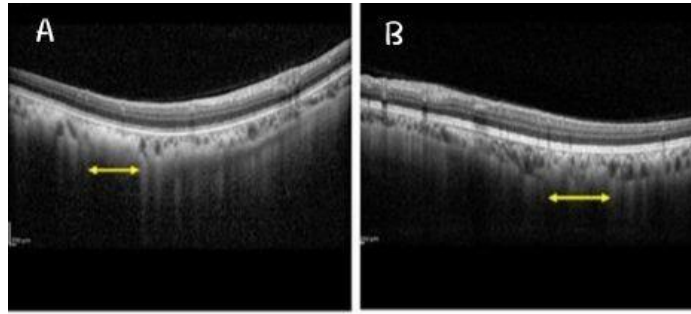


*Figura 8. Mismo fondo de ojo, diferentes imagenes*

Fondo de ojo de un hombre de 44 años con NF1 (figura 8). Ambos ojos tienen varios nódulos coroideos brillantes que fueron detectados por reflectancia del infrarrojo cercano (F. 8A) Ninguna anomalía fue reconocible por examen de fondo de ojo convencional (F. 8B), autofluorescencia (F. 8C) e imágenes sin rojo (F. 8D).<sup>7</sup>

Ejemplo de estudio multimodal de los nódulos coroideos en la NF1





*Figura 9*

En este estudio de fondo de ojo de un paciente afectado de NF1 se observan múltiples nódulos coroideos brillantes y parcheados en la imagen infrarroja (figura 9 C Y D). Mientras que en la autofluorescencia (figura 9 E y F) no se aprecian hallazgos patológicos. Al analizar las imágenes de OCT (figura 9 A y B) estas lesiones corresponden a regiones coroideas irregulares de mayor hiperreflectividad, que respetan el epitelio pigmentario y la retina (doble flecha amarilla).<sup>10</sup>

### 3.4- ANOMALÍAS MICROVASCULARES DE LA RETINA QUE RECUBREN LOS NÓDULOS COROIDEOS EN NF1

En el siguiente estudio<sup>8</sup> las imágenes NIR muestran que los micro vasos de la retina estaban todos encima de alteraciones coroideas que tienen forma de parches. En imágenes EDI-OCT transversales estas alteraciones corresponden a nódulos coroideos con hiper reflectancia que ocupan espacio en el espesor coroideo y dan un perfil irregular a la circulación coroidea.

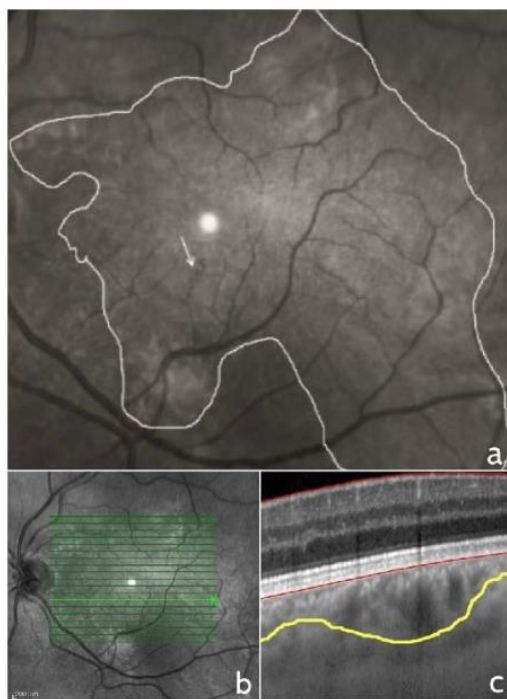
Los nódulos coroideos son cuerpos ovoides formados por células de Schwann proliferantes dispuestas en anillos concéntricos alrededor de un axón.<sup>8</sup>

Muestran similitudes con los neurofibromas cutáneos y los nódulos de Lisch del iris.

Estas alteraciones pueden considerarse una característica retiniana distintiva de la NF1.

Además, como la NF1 implica una proliferación aberrante de múltiples tejidos de origen en la cresta neural, estas alteraciones retinianas posiblemente podrían estar relacionadas con trastornos funcionales de las células nerviosas vasomotoras.<sup>8</sup>





*Figura 10*

Sección transversal de EDI-OCT y NIR de alteraciones retinianas y coroideas en NF1. Imagen de una alteración microvascular en "sacacorchos" o "espiral" (flecha) que recubre una gran alteración coroidea en parches delineada con una línea blanca (figura 10A), imagen de OCT sección transversal correspondiente del nódulo coroideo delineada con una línea amarilla (figura 10B y C).

### 3.5- REPORTE DE UN CASO REAL

Paciente varón de 53 años de edad acude a exploración oftalmológica de control de NF1. Fue diagnosticado hace muchos años.

En primer lugar, se tomó AV, obteniendo unidad en OD y 0,9 en OI y se midió PIO, 12 mmHg en OD y 11 mmHG en OI. Buena AV y valores normales de PIO. También se exploró con lámpara de hendidura en busca de la presencia de nuevos nódulos de Lisch.

Posteriormente, se evaluó el fondo de ojo mediante retinografía y no se encontró ninguna anomalía estructural, tiene, aparentemente, un fondo de ojo normal.



Figura 11. Retinografía del ojo izquierdo

Después, se le realizó campimetría para evaluar su campo visual arrojando resultados normales para el ojo derecho y, en el caso del izquierdo, un escotoma muy superior, pero se considera que la prueba ha salido bien.

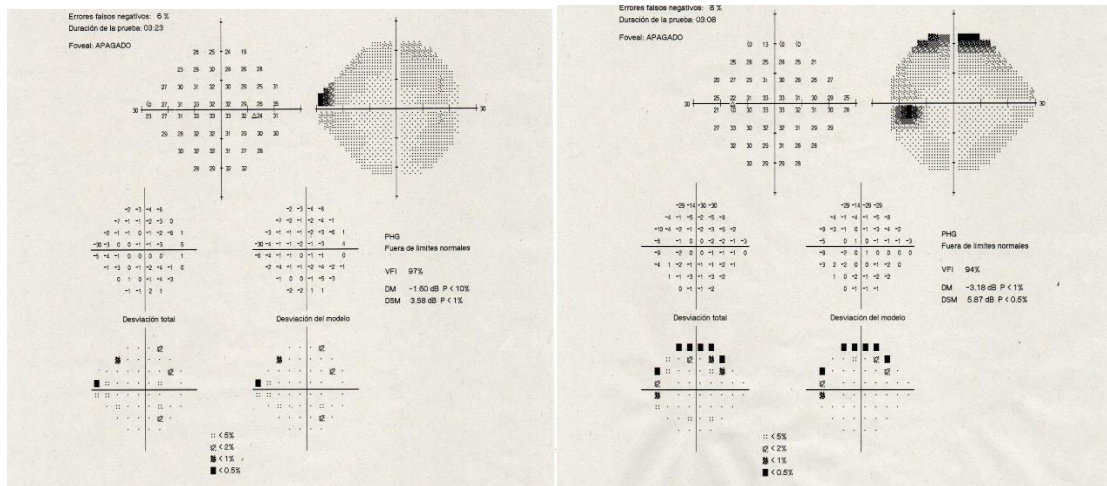


Figura 12. Campimetrías OD y OI respectivamente

Finalmente, se estudió la mácula, concretamente, el grosor, con la OCT.





## 4. RELEVANCIA DEL TEMA

La NF1 es una enfermedad en la que si no hay complicaciones la expectativa de vida de estos pacientes es prácticamente la misma que la de un paciente sano, dejando al margen una mayor tendencia a la hiperactividad y déficit de atención. Igualmente, hay que tener en cuenta que necesita de controles rigurosos, pues la posible aparición de tumores malignos sí le aporta gravedad y puede poner en riesgo la vida de la persona.<sup>11</sup> Es por ello que considero importante un temprano diagnóstico para comenzar cuanto antes las revisiones y tratar de detectar tan pronto como sea posible cualquier indicio de patología grave y comenzar seguimiento y/o tratamiento. Por tanto, añadir un nuevo criterio diagnóstico resulta muy fructuoso pues implica tener otra clave más a la hora de hacer el diagnóstico diferencial y ofrecer al paciente una mejor calidad de vida evitando agravamientos de salud durante el desarrollo de esta condición.

## 5. OBJETIVOS

El objetivo principal es investigar la posibilidad de incluir la presencia de anomalías coroideas por reflectancia del infrarrojo cercano como nuevo criterio diagnóstico de NF1.

Este trastorno produce una proliferación aberrante de múltiples tejidos que se originan en la cresta neural debido al factor genético (autosómica dominante)<sup>8</sup>. Las alteraciones retinianas vasculares en esta enfermedad pocas veces se encuentran en la literatura médica y su naturaleza tampoco está clara.

## 6. METODOLOGÍA

Se han estudiado 60 ojos de 30 pacientes adultos caucásicos blancos (dieciocho mujeres, doce hombres; edad media 57 años) diagnosticados con NF1 según los criterios de los Institutos Nacionales de Salud (NIH). También examinamos 60 ojos de 30 sujetos de control sanos. Cada sujeto fue sometido a un examen oftalmológico general, incluida una exploración precisa con lámpara de hendidura en busca de nódulos de Lisch. Los pacientes con NF1 fueron derivados desde el servicio de Medicina Interna al servicio de Oftalmología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza (España) como parte de un programa de cribado para detectar patología ocular en pacientes con NF1.

Los pacientes menores de dieciocho años fueron excluidos del estudio así como aquellos con presencia de opacidades medias y patología retiniana ya que se pretende utilizar una muestra homogénea.

Se tomaron imágenes de reflectancia del infrarrojo cercano a 815 nm y sin rojo (RF) de 488 nm del polo posterior y la periferia media de la retina de cada paciente y se controlaron con un oftalmoscopio láser de barrido confocal (Spectralis HRA+OCT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania).

Se contaron los nódulos objetivando una media de 11 por paciente diagnosticado de NF1.

## 7. RESULTADOS

Con el interés de comprobar la homogeneidad de los dos grupos experimentales incluyendo 60 ojos de 30 pacientes adultos caucásicos en cada grupo en cuanto a determinadas variables sociodemográficas, se compararon la edad y el sexo de los pacientes. Se observó que no hubo diferencias significativas entre ambos grupos. La frecuencia de nódulos hiperreflectantes coroideos, detectados por NIR, y nódulos de Lisch, detectados por examen con lámpara de hendidura, se compararon entre pacientes y sujetos de control mediante la prueba de Chi-cuadrado. Se observó que, en el grupo diagnosticado de NF1, el 80% presentó nódulos iridianos de Lisch, mientras que en el grupo control no hubo casos (tabla 1).

**Tabla 1.** Porcentaje de nódulos de Lisch según grupos experimentales.

<b>Grupo experimental</b>			
Nódulos de Lisch	Control (sin NF1)	Con NF1	Valor de P (estadística)
No	30 (100%)	6 (20%)	<0,001
Sí	0	24 (80%)	

Los números en las tablas 1 y 2 representan el número de pacientes, considerando que los nódulos de Lisch y coroideos siempre fueron bilaterales.

**Tabla 2.** Porcentaje de nódulos coroideos según grupos experimentales.

<b>Grupo experimental</b>			
Nódulos coroideos	Control (sin NF1)	Con NF1	Valor de P (estadística)
No	30 (100%)	5 (16,7%)	<0,001
Sí	0	25 (83,3%)	

En el análisis de la comparación en el diagnóstico de parches coroideos entre los dos grupos experimentales empleando la prueba de Chi-cuadrado, se observó que el 83,3% de los pacientes diagnosticados de NF1 presentaban la alteración, mientras que en el grupo control ninguno la presentaba (tabla 2).

Al comparar si existen diferencias significativas en la prevalencia de placas coroideas y nódulos de Lisch entre pacientes con NF1, considerando aquellos con alta miopía, se observa que no existen diferencias significativas entre la prevalencia (tabla 3).

**Tabla 3.** Comparación de la proporción de nódulos de Lisch y nódulos coroideos en pacientes con NF1.

Variable	Frecuencia	Valor de P (estadística)
Nódulos coroideos	25 (83,3%)	0,3705
Nódulos de Lisch	24 (80%)	

Al analizar la muestra de pacientes con NF1 no se consideraron los pacientes con miopía alta (cinco pacientes), se observó que el 84% de los pacientes presentaban nódulos de Lisch frente al 100% de los pacientes que presentaban nódulos coroideos. Las diferencias entre prevalencias fueron estadísticamente significativas, confirmando la mayor prevalencia de parches coroideos en este nuevo grupo de pacientes próximos a la emetropía (tabla 4).

**Tabla 4.** Comparación de la proporción de nódulos de Lisch y nódulos coroideos en pacientes con NF1 sin miopía alta.

Variable	Frecuencia	Valor de P (estadística)
Nódulos coroideos	25 (100%)	0,0145
Nódulos de Lisch	21 (84%)	

## 8. DISCUSIÓN

Las perturbaciones microvasculares de la retina que recubren los nódulos coroideos en estos pacientes se pueden considerar otra particularidad distintiva de esta enfermedad. A pesar de que estas disfunciones no son de índole clara, los estudios contemplan que estos trastornos funcionales de las células nerviosas vasomotoras, que tienen origen en la cresta neural embrionaria, pueden conducir a su formación.<sup>8</sup>

En la mayoría de los pacientes con NF1 aparecen anomalías coroideas como nódulos parcheados brillantes capturados mediante imágenes del NIR, un examen reproducible no invasivo y fácil de realizar.

Para visualizar los nódulos coroideos se utilizan imágenes NIR, imágenes de reflectancia del infrarrojo cercano a 815 nm y sin rojo (RF) de 488 nm del polo posterior y la periferia media de la retina y se controla con un oftalmoscopio láser de barrido confocal (Spectralis HRA+OCT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania)

El sistema de tomografía de coherencia óptica de dominio espectral combinado (SD-OCT) permite la grabación simultánea con alineación precisa de OCT e imágenes topográficas (NIR, RF). Utilizando esta tecnología, que es no invasiva, rápida y abundantemente utilizada en exámenes de rutina, se obtiene una buena correlación de la imagen topográfica con los cambios morfológicos en la retina y coroides del área macular. Algo importante a resaltar respecto de otras pruebas oftalmológicas es que no se precisa el uso de colirios dilatadores antes del examen.

La presencia de nódulos coroideos no manifiesta ningún riesgo, no ocasiona pérdida de visión ni otra sintomatología oftalmológica, por lo que se convierten en un reto diagnóstico.

## 9. CONCLUSIÓN

Los pacientes diagnosticados de NF1 asociada a miopía alta fueron los únicos que no presentaron los trastornos coroideos característicos. Por tanto, al excluir a los pacientes con miopía alta, los nódulos coroideos fueron más frecuentes que los nódulos de Lisch en una proporción estadísticamente significativa.

Este trabajo demuestra que el estudio mediante imágenes NIR para detectar compromiso coroideo debería ser considerado para pacientes sin miopía alta (menos de 5.00 dioptrías) y sospechosos de NF1 como otro criterio para el diagnóstico de NF1.

# 10-REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

## 10.1- REDACCIÓN

- 1-Victorio, M.C. (2023) *Neurofibromatosis- Akron Children´s Hospital, Manual MSD versión para profesionales*. Manuales MSD. Disponible online: <https://www.msmanuals.com/es/professional/pediatr%C3%ADa/s%C3%ADndromes-neurocut%C3%A1neos/neurofibromatosis?query=neurofibromatosis> (Recogido febrero 7, 2023).
- 2- DH; A.J.L.G. *Neurofibromatosis type 1, Handbook of clinical neurology*. U.S. National Library of Medicine. Disponible online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26564071/> (Recogido diciembre 6, 2022).
- 3- Miller DT; Freedenberg D; Schorry E; Ullrich NJ; Viskochil D; Korf BR; *Health supervision for children with neurofibromatosis type 1*, Pediatrics. U.S. National Library of Medicine. Disponible online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31010905/> (Recogido diciembre 6, 2022).
- 4- DH; C.P.J.G. *Neurofibromatosis type 1, Handbook of clinical neurology*. U.S. National Library of Medicine. Disponible online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29478615/> (Recogido diciembre 6, 2022).
- 5-Rodríguez-Lomba, E. and Lozano-Masdemont, B. (2021) *Nódulos de Lisch: clave diagnóstica en neurofibromatosis tipo 1*, *Actas Dermo-Sifiliográficas*. Elsevier. Disponible online: <https://www.actasdermo.org/es-nodulos-lisch-una-clave-diagnostica-articulo-S0001731020305263> (Recogido febrero 9, 2023).
- 6- Llorente la Orden C, Vidal Villegas B, Narváez palazón C, Sáenz-Francés San Baldomero Fco., Santos Bueso. *Manifestaciones oftalmológicas de neurofibromatosis tipo 1 en dos hermanas*. Sociedad canaria de oftalmología. Disponible online: <https://sociedadcanariadeoftalmologia.com/wp-content/revista/revista-29/29sco19.htm> (Recogido febrero 9, 2023).
- 7- (2012) Elsner, A.E. et al. *Choroidal abnormalities detected by near-infrared reflectance imaging as a new diagnostic criterion for neurofibromatosis 1*, Ophthalmology. Elsevier. Disponible online: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161642011007317?via%3Dihub> (Recogido 22 marzo, 2023).
- 8- (2014) Abdolrahimzadeh, S. et al. *Retinal microvascular abnormalities overlying choroidal nodules in neurofibromatosis type 1* - BMC Ophthalmology, BioMed Central. BioMed Central. Disponible online: <https://bmcophthamol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2415-14-146> (Recogido 22 marzo, 2023).

9- (2018) Dr. Rajendra Prasad Center for Ophthalmic Sciences, All India Institute of Medical Sciences, Nueva Delhi, India

Kumar V, Singh S. *Multimodal imaging of choroidal nodules in neurofibromatosis type I*.

Indio J Ophthalmol 2018; 66:856-8.

Disponible online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29582830/>

(Recogido 22 marzo, 2023).

10- (2022) R. García-Gil, R.G.-G., Viola, A.F.-S. and E. España Gregori *Estudio multimodal de los nódulos coroideos en la neurofibromatosis*, *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*. Servicio de Oftalmología, Sección Retina Médica y Quirúrgica del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España. Elsevier Doyma. Disponible online:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0365669122001836?via%3Dihub> (Recogido 21 marzo 2023).

11- *Neurofibromatosis-I: Medlineplus Enciclopedia Médica. MedlinePlus*. U.S. National Library of Medicine. Disponible online:

<https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000847.htm#:~:text=Si%20no%20hay%20complicaciones%2C%20la,hiperactividad%20y%20d%C3%A9ficit%20de%20atenci%C3%B3n>.

(Recogido 21 marzo 2023).

12- Viola, F.; Villani, E.; Natacci, F etc. *Anomalías coroideas detectadas por imágenes de reflectancia del infrarrojo cercano como un nuevo criterio de diagnóstico para la neurofibromatosis I*. *Oftalmología* 2012, 119, 369–375. Disponible online:

[https://www.aojournal.org/article/S0161-6420\(11\)00731-7/fulltext](https://www.aojournal.org/article/S0161-6420(11)00731-7/fulltext) (Recogido 09 mayo 2023).

13- Moramarco, A., Giustini, S., Nofroni, I. *et al*. Near-infrared imaging: an in vivo, non-invasive diagnostic tool in neurofibromatosis type 1. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **256**, 307–311 (2018). Disponible online: <https://doi.org/10.1007/s00417-017-3870-z> (Recogido 09 mayo 2023).

14- Alshareef, R.A., Khuthaila, M.K., Januwada, M. *et al*. Choroidal vascular analysis in myopic eyes: evidence of foveal medium vessel layer thinning. *Int J Retin Vitre* **3**, 28 (2017).

Disponible online: <https://doi.org/10.1186/s40942-017-0081-z> (Recogido 09 mayo 2023).

15- Alshareef RA;Khuthaila MK;Januwada M;Goud A;Ferrara D;Chhablani J; *Choroidal vascular analysis in Myopic eyes: Evidence of foveal medium vessel layer thinning, International journal of retina and vitreous*. Disponible online:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28560051/> (Recogido 09 mayo 2023).

16-Dr. Rajendra Prasad Centre for Ophthalmic Sciences (no date) *Multimodal imaging of choroidal nodules in...: Indian Journal of Ophthalmology, LWW*. Disponible online:

[https://journals.lww.com/ijo/Fulltext/2018/66040/Multimodal\\_imaging\\_of\\_choroidal\\_nodules\\_in.26.aspx](https://journals.lww.com/ijo/Fulltext/2018/66040/Multimodal_imaging_of_choroidal_nodules_in.26.aspx) (Recogido 09 mayo 2023).

## 10.1- FOTOGRAFÍAS

Figura 1.

Author links open overlay panelA. Hernández-Martín a et al. (2016) Neurofibromatosis tipo 1: Más Que Manchas Café con leche, Efélides y neurofibromas. parte I. Actualización sobre Los Criterios Dermatológicos diagnósticos de la Enfermedad, Actas Dermo-Sifiliográficas. Elsevier Doyma. Disponible online:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0001731016000636> (Recogido febrero 10, 2023).

Figura 2.

*Resonancia Magnética de órbitas que muestra un glioma del nervio ...* Disponible online:

[https://www.researchgate.net/figure/Resonancia-magnetica-de-orbitas-que-muestra-un-glioma-del-nervio-optico-derecho-en-una\\_fig5\\_325047279](https://www.researchgate.net/figure/Resonancia-magnetica-de-orbitas-que-muestra-un-glioma-del-nervio-optico-derecho-en-una_fig5_325047279) (Recogido febrero 10, 2023)

Figura 3.

*Vista de Nódulos de Lisch: Archivos Argentinos de Oftalmología. Vista de Nódulos de Lisch / Archivos Argentinos de Oftalmología.* Disponible online:

<https://archivosoftalmologia.com.ar/index.php/revista/article/view/40/53> (Recogido febrero 17, 2023).

Figura 4.

Victorio, M.C. (2023) *Neurofibromatosis- Akron Children´s Hospital, Manual MSD versión para profesionales.* Manuales MSD. Con autorización del editor. De Kotagal S, Bicknese A, Eswara M: *Atlas of Clinical Neurology.* Edited by RN Rosenberg. Philadelphia, Current Medicine, 2002.

Disponible online:

<https://www.msmanuals.com/es/professional/pediatr%C3%ADa/s%C3%ADndromes-neurocut%C3%A1neos/neurofibromatosis?query=neurofibromatosis+tipo+1> (Recogido febrero 17, 2023)

Figura 5.

Imagen superior: *A right macular edi-oct -normal. B left macular Edi-Oct -irregular ...*

Disponible online: [https://www.researchgate.net/figure/a-Right-macular-EDI-OCT-normal-b-Left-macular-EDI-OCT-irregular-retinal-thickening\\_fig3\\_360129394](https://www.researchgate.net/figure/a-Right-macular-EDI-OCT-normal-b-Left-macular-EDI-OCT-irregular-retinal-thickening_fig3_360129394)

Imagen inferior: facilitada en Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza (Recogido mayo 5, 2023).

Figura 6 y Figura 8.

(2012) Elsner, A.E. et al. *Choroidal abnormalities detected by near-infrared reflectance imaging as a new diagnostic criterion for neurofibromatosis 1*, Ophthalmology. Elsevier.

Disponible online:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161642011007317?via%3DIhub> (Recogido 22 marzo, 2023).

Figura 7.

(2018) Dr. Rajendra Prasad Center for Ophthalmic Sciences, All India Institute of Medical Sciences, Nueva Delhi, India

Kumar V, Singh S. *Multimodal imaging of choroidal nodules in neurofibromatosis type 1.*

Indio J Ophthalmol 2018; 66:856-8.

Disponible online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29582830/>

(Recogido 22 marzo, 2023).

Figura 9.

(2022) R. García-Gil, R.G.-G., Viola, A.F.-S. and E. España Gregori *Estudio multimodal de los nódulos coroideos en la neurofibromatosis*, *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*. Servicio de Oftalmología, Sección Retina Médica y Quirúrgica del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España. Elsevier Doyma. Disponible online:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0365669122001836?via%3Dihub> (Recogido 21 marzo 2023).

Figura 10.

(2014) Abdolrahimzadeh, S. et al. *Retinal microvascular abnormalities overlying choroidal nodules in neurofibromatosis type 1* - BMC Ophthalmology, BioMed Central. BioMed Central.

Disponible online: <https://bmcophthalmol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2415-14-146> (Recogido 22 marzo, 2023).

Figura 11, 12, 13, 14 y 15

Imágenes de paciente real facilitadas en Hospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza (Recogidas abril, 2023)