

Tomografia de coerência óptica na avaliação de crianças e jovens com neurofibromatose tipo 1 e gliomas da via óptica

Carlos Perpétua^{1,2}; Joana Valadares^{1,2}; Ana Fonseca^{1,3}; Fátima Campos^{1,4}; Joaquim Prates Canelas^{1,4}; Manuel Monteiro-Grillo^{1,5}

¹Serviço de Oftalmologia - Hospital Universitário de Santa Maria

²Interno do Internato Complementar de Oftalmologia

³Assistente Hospitalar

⁴Assistente Hospitalar Graduado

⁵Director do Serviço de Oftalmologia

RESUMO

Introdução: A Neurofibromatose tipo 1 (NF1) é uma doença multissistémica, autossómica dominante que afecta cerca de 1 em 3500 pessoas. O desenvolvimento de Gliomas da via óptica (OPG) surge em cerca de 15% dos doentes com NF1, podendo condicionar disfunção visual. Os autores pretendem avaliar a Tomografia de Coerência Óptica (OCT) Spectral-Domain (SD) para detecção de OPG, como método de rastreio e vigilância em pacientes com NF1.

Material e Métodos: Estudo observacional retrospectivo. Avaliados 52 doentes com diagnóstico de NF1, entre 4 e 21 anos de idade, seguidos no Departamento de Neurooftalmologia, divididos em 2 grupos. Grupo A com 26 doentes com NF1 e OPG, e Grupo B com 26 doentes com NF1 e sem OPG. Foi também criada uma base de dados normal, constituída por 40 doentes sem doença oftálmica ou sistémica relevante conhecida, divididos em 2 grupos, ajustados aos grupos A e B. Avaliamos a espessura da camada de fibras nervosas peripapilar (CFN) global e sectorial obtida por SD-OCT.

Resultados: Os doentes do grupo A apresentaram uma diminuição da espessura da CFN global e sectorial estatisticamente significativa, quando comparados com doentes do grupo B ($p < 0.001$), e com grupo Controlo A ($p < 0.001$). Os doentes do grupo B apresentaram espessura da CFN global e sectorial semelhante a grupo Controlo B.

Conclusão: O presente estudo demonstra o possível valor do SD-OCT para detecção de diminuição da espessura da CFN em consequência de OPG em crianças e jovens com NF1, quando comparado com doentes normais, com doentes com NF1 e sem OPG e mesmo quando comparado com olho adelfo em doentes com OPG unilateral. Um OCT alterado poderá levantar suspeita de OPG, levando a investigação por neuroimagem num intervalo de tempo mais curto, nomeadamente por RMN.

Palavras chave

Neurofibromatose tipo 1, Gliomas da via óptica, OCT, CFN.

ABSTRACT

Purpose: Neurofibromatosis type 1 (NF1) is a multisystemic disease, autosomal dominant affecting approximately 1 in 3500 people. The development of optic pathway Gliomas (OPG) is found in approximately 15% of NF1 patients, may lead to visual dysfunction. The authors pretend to

evaluate the Optical Coherence Tomography (OCT) Spectral-domain (SD) to detect OPG as a method of screening and surveillance in patients with NF1.

Methods: Retrospective observational study. Evaluated 52 patients with diagnosis of NF1, between 4 and 21 years of age, followed in the Department of Neuro-Ophthalmology divided into 2 groups. Group A: 26 patients with NF1 and OPG. Group B: 26 patients with NF1 without OPG. A normative database was also created, consisting of 40 patients without relevant ophthalmic or systemic disease known, divided into two groups, adjusted to groups A and B. The peripapillary retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness, global and sectoral, was evaluated by SD-OCT.

Results: Patients in Group A showed a decrease in RNFL thickness global and sectoral statistically significant when compared with patients in Group B ($p < 0.001$), and the Control group A ($p < 0.001$). Patients in Group B showed RNFL thickness global and sectoral similar to Control group B.

Conclusions: The present study demonstrates the potential value of the SD-OCT for detecting RNFL thickness decrease as a result of OPG in children and youth with NF1, compared with normal patients, NF1 patients without OPG, and even when compared with fellow eye in patients with unilateral OPG. OCT changes may raise suspicion of OPG, leading to investigation by neuroimaging in a shorter time interval, particularly by MRI.

Key-words

Neurofibromatosis type 1, optic pathway gliomas, OCT, RNFL.

INTRODUÇÃO

A Neurofibromatose tipo 1 (NF1) é uma doença multisistémica relativamente frequente, autossómica dominante que afecta cerca de 1 em 3500 pessoas¹⁻⁴. Indivíduos com NF1 apresentam maior predisposição para o desenvolvimento de tumores benignos e malignos do Sistema Nervoso Central, sendo os gliomas da via óptica (OPG) os tumores mais comuns em crianças com NF1.

Os gliomas são neoplasias das células gliais, sendo os OPG na sua maioria histologicamente classificados como astrocitomas pilocíticos de baixo grau. A NF1 caracteriza-se por mutação no cromossoma 17, da qual resulta disfunção de uma proteína supressora de tumores denominada neurofibromina⁵. A neurofibromina funciona como regulador de crescimento negativo para os astrócitos, inibindo a actividade do oncogene RAS. Os OPG associados a NF1 apresentam perda da expressão de neurofibromina e aumento da activação de RAS, resultando em proliferação aumentada dos astrócitos⁶.

O desenvolvimento OPG surge em cerca de 15% dos doentes com NF1 (variando de 5-25% na maioria dos estudos), sendo 50% destes sintomáticos, e na sua maioria presentes aos 7 anos de idade⁷⁻¹¹.

A maioria dos OPG apresenta um padrão de crescimento auto-limitado, com uma prolongada fase indolente, tendencialmente não progredindo. Todavia, a história natural é

variável e imprevisível, podendo mesmo em alguns casos observar-se rápida progressão e crescimento errático, enquanto em outros casos a regressão espontânea foi documentada^{7,8,12-14}. A maioria dos OPG são associados a Neurofibromatose (NF1), sendo os restantes classificados como esporádicos. Os OPG associados a NF1 apresentam geralmente uma história natural mais indolente, comparativamente aos não associados a NF1^{3,15-20}.

Embora considerados relativamente benignos, os OPG podem condicionar disfunção visual significativa por compressão directa das fibras nervosas e desmielinização, condicionando diminuição indolor da acuidade visual, alteração no campo visual, sensibilidade ao contraste, e visão cromática, proptose, defeito pupilar aferente relativo, edema ou atrofia do disco óptico, nistagmo e estrabismo sensorial^{1,8}. Os OPG apresentam uma taxa de sobrevivência a 5 anos superior a 90%, sendo fundamental o diagnóstico atempado e detecção de progressão, para eventual instituição de terapêutica, de forma a preservar o mais possível a AV.

O seguimento de doentes com NF1 e rastreio destes para OPG permanece controverso. As guidelines actuais recomendam avaliação anual de crianças com NF1 até aos 8 anos, podendo depois a frequência da avaliação ser reduzida para a cada 2 anos até aos 18 anos³. A RMN tem um valor virtualmente diagnóstico, não sendo comum proceder a biópsia. Os Potenciais Evocados não serão sensíveis e específicos o suficiente para rastreio, e a Tomografia de

Coerência Óptica (OCT) tem um papel pouco definido presentemente⁸.

O presente estudo tem por objectivo avaliar o OCT Spectral-Domain (SD), nomeadamente a espessura da CFN, para detecção de OPG, como possível método de rastreio e vigilância em pacientes com NF1.

Presentemente, conhecemos apenas outro trabalho relativamente semelhante publicado. Em 2010, Chang *et al* avaliaram o OCT Time-Domain (OCT Stratus) como possível rastreio para detecção de OPG, com uma reduzida amostra de 15 crianças e jovens com NF1².

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo observacional, de uma série de crianças e jovens do sexo masculino e feminino, com idades entre os 4 e 21 anos, seguidos no Departamento de Neuroftalmologia do Serviço de Oftalmologia do Hospital de Santa Maria, com diagnóstico de NF1.

Foram considerados 52 doentes com diagnóstico de NF1, divididos em 2 grupos. Grupo A constituído por 26 doentes com NF1 e OPG, e grupo B com 26 doentes com NF1 e sem OPG.

De acordo com National Institutes of Health Consensus Development, o diagnóstico de NF1 exige a presença de pelo menos dois critérios major:

- Seis ou mais manchas café-au-lait com dimensões superiores a 0,5 cm em crianças pré-púberes ou superiores a 1,5 cm após o período da puberdade
- Efélides axilares ou inguinais
- Dois ou mais neurofibromas cutâneos
- Um neurofibroma plexiforme
- Dois ou mais nódulos de Lisch
- Glioma da via óptica
- Lesão óssea: displasia do esfenoide, lesão da cortical de ossos longos
- Antecedentes familiares de NF1 (primeiro grau)²¹

Foi considerada a observação em consulta mais recente, realizada entre 1 de Setembro de 2012 e 1 de Setembro de 2013. Todos os doentes apresentavam RMN CE e órbitas, no máximo realizada 2 anos antes à data da observação em consulta, relatada por Neurorradiologista, sendo claramente explícito a presença ou não de OPG, e sua localização exacta. Foi também registado a idade de diagnóstico de OPG assim como tratamentos prévios. Paralelamente foram registados antecedentes pessoais e oftalmológicos, sexo, idade, melhor acuidade visual corrigida, refração, reflexos pupilares, avaliação de segmento anterior, e fundoscopia.

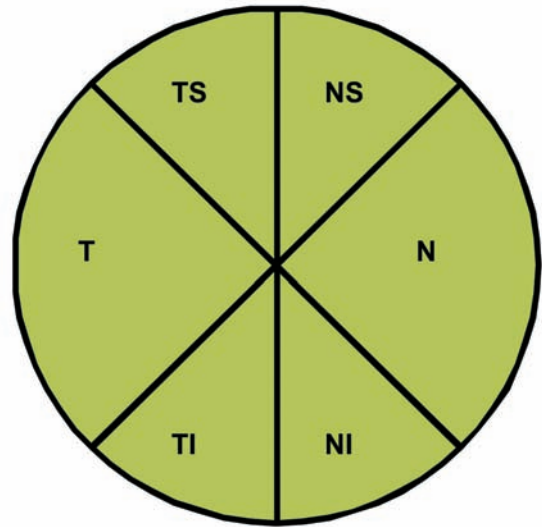


Fig. 1 | Sectores analisados da espessura da CFN obtidos por SD-OCT.

No que se refere à metodologia do OCT, todos os doentes realizaram SD-OCT utilizando Spectralis OCT (Heidelberg Engineering®). Procedeu-se a avaliação da espessura da CFN, com todos os exames obedecendo a critérios de fiabilidade, tendo a totalidade dos doentes já realizado pelo menos 1 exame previamente. Foi analisada a espessura da CFN global e dos sectores temporal superior (TS), nasal superior (NS), nasal (N), nasal inferior (NI), temporal inferior (TI) e temporal (T), conforme mostra a Figura 1. Foi considerada boa qualidade do exame SD-OCT com score de qualidade de imagem > 20.

Para o presente estudo foi também criada uma base de dados normal, constituída por 40 doentes sem doença oftálmica ou sistémica relevante conhecida, divididos em 2 grupos de acordo com sexo e idade, ajustados aos grupos A e B.

A análise estatística foi realizada através do programa SPSS (versão 20.0). Foi efectuada a análise descritiva de todas as variáveis caracterizadas. Para as variáveis categoriais são apresentadas tabelas de frequências. Para as variáveis contínuas foi avaliado a média e desvio padrão. O pressuposto de normalidade de distribuição e o pressuposto de homogeneidade de variâncias foram analisados com os testes de Kolmogorov-Smirnov e teste de Levene. Nos casos em que estes pressupostos não se encontravam satisfeitos, o teste-t de Student foi substituído pelo teste de Mann-Whitney. As correlações foram avaliadas através do coeficiente de correlação de Spearman. O valor de $p < 0.05$ foi considerado como estatisticamente significativo.

Tabela 1 | Caracterização da amostra por Grupo (NF1 e OPG vs NF1; e grupos Controlo)

	A – NF1 + OPG n=26 (41 olhos)	B – NF1 sem OPG n=26 (52 olhos)	Controlo A n=20 (40 olhos)	Controlo B n=20 (40 olhos)
Sexo (M, F)	15; 11	11; 15	12; 8	8; 12
Idade (anos)	13.04 (±5.49)	8.35 (±3.40)	12.00 (±3.48)	9.00 (±2.00)
Diagnóstico OPG	5.77 (±4.05)	-	-	-
MAVC	8/10	10/10	10/10	10/10

RESULTADOS

O Grupo A (NF1 e OPG) é constituído por 57.7% (15) de elementos do sexo masculino e 42.3% (11) de elementos do sexo feminino, com uma média de idades de 13.04 (+5.49) anos, e média de idade ao diagnóstico de OPG de 5.77 (+4.05) anos. A AV corrigida média foi de 8/10 ODE (Tabela 1). Em relação ao local da lesão, 80.8% (21) apresentam OPG do nervo óptico, 57,7% (15) no quiasma óptico com ou sem envolvimento posterior a este, e 42,3% (11) OPG exclusivamente no nervo óptico, sendo que 34,6% (9) apresentam exclusivamente no nervo óptico unilateral. Dado a existência de doentes com lesão unilateral e exclusiva do nervo óptico, foram considerados 41 olhos com OPG em 26 doentes. Em relação ao tratamento, 53.8% (14) não realizou qualquer tratamento, 46.2% (12) efectuou quimioterapia, e 3.8% (1) foi submetido a cirurgia.

O Grupo B (NF1 e sem OPG) é constituído por 42.3% (11) de elementos do sexo masculino e 57.7% (15) de elementos do sexo feminino, com uma média de idades de 8.35 (+3.40) anos. A AV média foi de 10/10 ODE. (Tabela 1)

Os doentes do Grupo A apresentaram uma diminuição da espessura da CFN global e sectorial (TS, NS, N, NI, TI, T) estatisticamente significativa, quando comparados com doentes do Grupo B (p<0.001), e com grupo Controlo A (p<0.001). Os doentes do Grupo B apresentaram espessura da CFN global e sectorial semelhante a grupo Controlo B. (Tabela 2)

Quando analisamos os gráficos bloxplot observamos que o Grupo A apresenta uma diminuição da espessura da CFN global e sectorial comparativamente ao Grupo B, grupo Controlo, e mesmo quando comparado com grupo de olhos adelfos em doentes com OPG exclusivamente do nervo óptico unilateral. (Figuras 3 a 9) A área abaixo da curva ROC para a espessura da CFN global, para detecção de OPG, foi de 0.833 (p<0.001). (Figura 2)

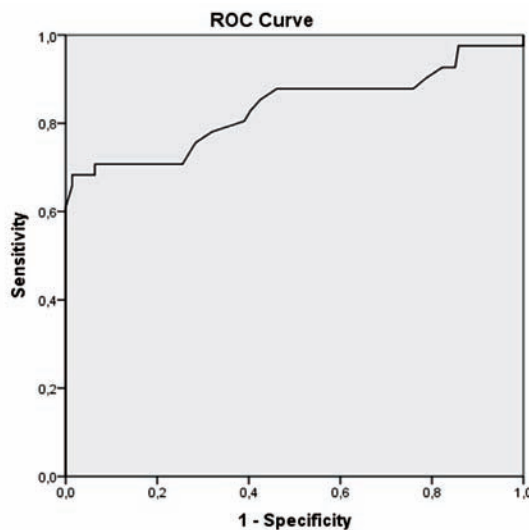


Fig. 2 | ROC (espessura CFN global com OPG).

Tabela 2 | Comparação da espessura da CFN (SD-OCT) entre os diferentes grupos.

CFN pp (µm)	A – NF1 + OPG n=26 (41 olhos)	B – NF1 sem OPG n=26 (52 olhos)	Controlo A n=20 (40 olhos)	Controlo B n=20 (40 olhos)
Global	75.27 (±21.61)	99.50 (±9.30)	100.85 (±8.35)	100.60 (±8.25)
Temporal Superior	106.46 (±29.68)	134.25 (±16.90)	141.23 (±14.99)	138.08 (±16.65)
Nasal Superior	81.17 (±25.49)	112.62 (±25.18)	112.90 (±18.21)	115.43 (±16.73)
Nasal	57.44 (±19.86)	74.33 (±15.18)	74.60 (±13.58)	73.70 (±11.25)
Nasal Inferior	89.95 (±30.66)	124.21 (±21.46)	112.38 (±17.70)	115.95 (±17.54)
Temporal Inferior	106.29 (±38.06)	137.50 (±18.62)	144.03 (±11.81)	142.38 (±12.32)
Temporal	51.10 (±18.83)	69.19 (±11.79)	73.15 (±8.42)	72.45 (±9.79)

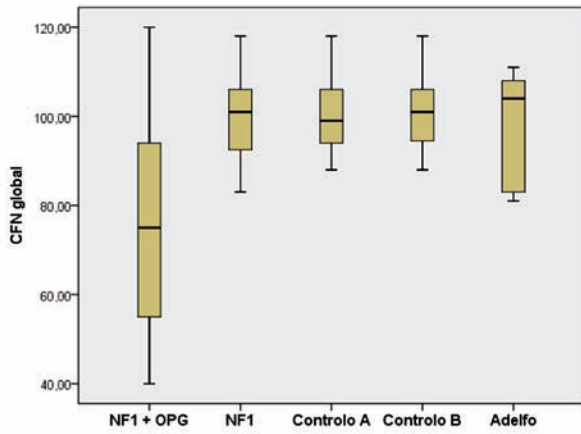


Fig. 3 | Espessura CFN global de acordo com Grupo.

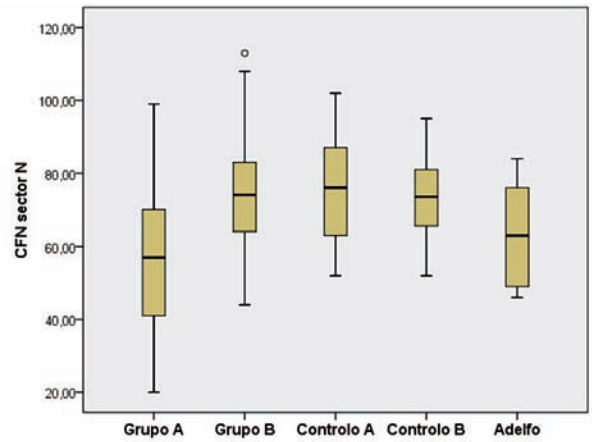


Fig. 6 | Espessura CFN sector N de acordo com Grupo.

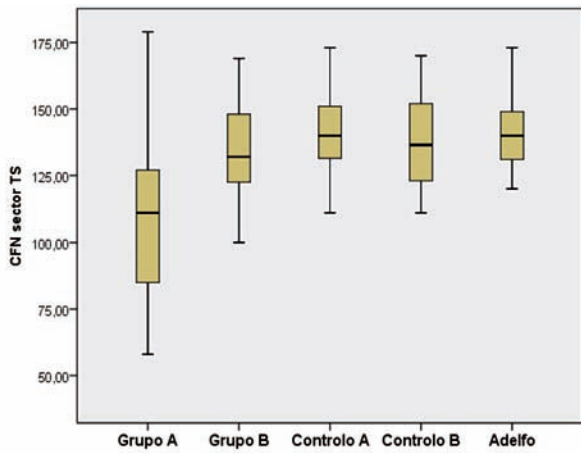


Fig. 4 | Espessura CFN sector TS de acordo com Grupo.

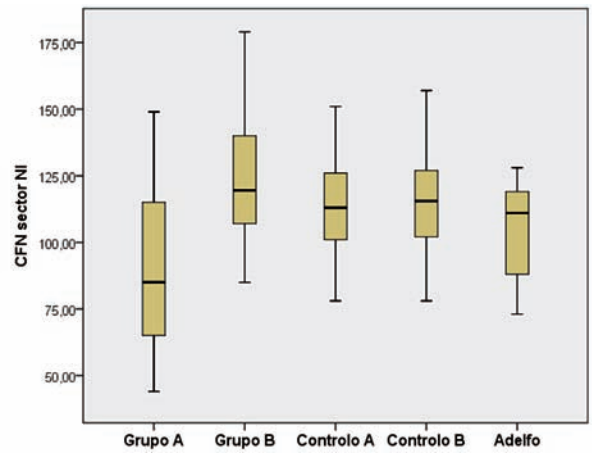


Fig. 7 | Espessura CFN sector NI de acordo com Grupo.

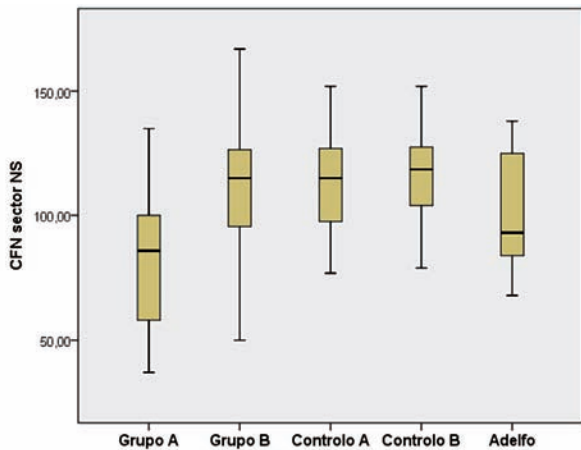


Fig. 5 | Espessura CFN sector NS de acordo com Grupo.

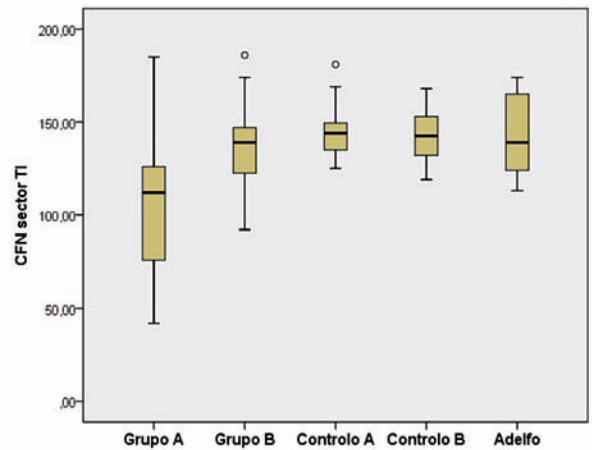


Fig. 8 | Espessura CFN sector TI de acordo com Grupo.

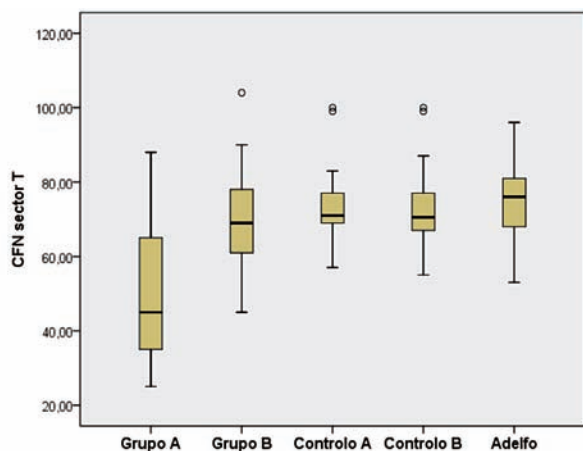


Fig. 9 | Espessura CFN sector T de acordo com Grupo.

DISCUSSÃO

Os trabalhos de Thiagalingam *et al*, Listernick *et al*, Tow *et al*, entre outros, demonstraram a grande variabilidade na história natural dos OPG associados a NF1, sendo fundamental uma cuidada avaliação clínica auxiliada por exames complementares de diagnóstico, de acordo com rastreio definido para crianças e jovens com NF1²²⁻²⁴. A RMN é o exame padrão para detecção de OPG, existindo contudo alguma controvérsia no que se refere ao protocolo de rastreio adequado para crianças com NF1, motivados em especial pelo custo do exame e possível risco apresentado pela sedação e uso de contrastes^{7,25-27}. Alguns autores defendem que este deve ser realizado apenas na presença de sinais clínicos, tais como diminuição da AV e proptose, enquanto outros, motivados pelo facto de os OPG se podem manifestar radiologicamente e apresentar progressão previamente a sinais e sintomas oftalmológicos, e pela dificuldade das crianças em expressar sintomas, preconizam um seguimento por RMN mais apertado^{3,11,28}.

Os PEV têm sido propostos como método objectivo de avaliação de integridade da via visual e detecção de OPG em crianças com NF1. Contudo, uma limitação importante consiste no facto de o quiasma óptico ser frequentemente afectado, impedindo comparações inter-olho relevantes. Por outro lado, embora se trate de um método não invasivo para detecção de disfunção visual mesmo na ausência de alteração da acuidade visual, está dependente da existência de técnicos experientes e apresenta dificuldade de interpretação de alterações subtis de amplitude^{3, 29-32}. A avaliação dos campos visuais não apresenta sensibilidade nem especificidade necessária e a sua execução poderá ser desafiante pela reduzida cooperação em crianças. É particularmente

relevante notar que crianças com NF1 apresentam frequentemente atraso cognitivo e défice de atenção o que dificulta ainda mais a sua colaboração.

Os trabalhos de Avery *et al*, Simmons *et al* e Fard *et al*, referem que aos 7 anos de idade já estarão presentes a quase totalidade dos OPG associados a NF1, variando a idade média de diagnóstico entre 5 e 6 anos de idade^{8,18,20}. No nosso trabalho a idade média ao diagnóstico de OPG foi de 5.77 (+4.05) anos, o que está de acordo com os referidos estudos.

O OCT constitui um método não invasivo, rápido, pouco dispendioso, que pode melhorar significativamente a capacidade de avaliar de forma objectiva e quantitativa, possível disfunção visual em crianças com NF1, nomeadamente auxiliando no diagnóstico de OPG. Embora também limitado pela cooperação, é possível realizar OCT mesmo em crianças com 3 anos de idade. Contudo, a ausência de base dados normativa adaptada a crianças e jovens poderá constituir um obstáculo na sua interpretação³³. No nosso trabalho procedemos à criação de uma base de dados normativa de 40 doentes, de forma a reduzir a referida limitação.

No nosso trabalho observamos que o Grupo A (NF1 e OPG) apresenta espessura média da CFN global e sectorial significativamente menor que grupo Controlo A e Grupo B (NF1 e sem OPG). O Grupo B apresentava espessura média da CFN global e sectorial semelhante a grupo Controlo B. A análise da comparação das médias dos parâmetros avaliados entre os diferentes grupos é estatisticamente significativa com um grau de significância bastante elevado ($p < 0.001$). Todavia, nos gráficos de boxplot é possível observar que alguns doentes com OPG apresentam valores semelhantes ao Grupo B e grupo Controlo. O referido aspecto deve-se ao facto do efeito dos OPG sobre a via óptica não ser típico de um determinado quadrante, sendo comum observar num dado doente, diminuição da espessura da CFN de um determinado sector, apresentando-se os restantes sectores normais. Contudo, quando analisamos o gráfico boxplot da espessura da CFN global, observamos que nenhum doente dos grupos sem OPG apresenta valores médios inferiores a 80µm. Este dado poderá perspectivar a validação de determinado limiar para diagnóstico provável de OPG.

Há algumas limitações no nosso estudo, nomeadamente, o carácter retrospectivo do estudo, espectro de idades alargado, grande variabilidade de número de anos após diagnóstico de NF1 e de OPG. São necessários estudos prospectivos avaliando a sensibilidade e especificidade do OCT para detecção de OPG na presença ou ausência de sinais e sintomas oftalmológicos, e estabelecendo correlação entre OCT e RMN, ou com exames funcionais tais como a avaliação de campos visuais.

Em resumo, o presente estudo demonstra o possível valor do SD-OCT para detecção de diminuição da espessura da CFN em consequência de OPG em crianças e jovens com NF1, quando comparado com doentes normais, com doentes com NF1 e sem OPG, e mesmo quando comparado com olho adelfo em doentes com OPG unilateral. O SD-OCT pode constituir um método bastante útil na avaliação de doentes com NF1, sendo possível que um OCT alterado possa levantar suspeita de OPG, levando a investigação por neuroimagem num intervalo de tempo mais curto, nomeadamente por RMN.

BIBLIOGRAFIA

- Lee AG, Neuroophthalmological management of optic pathway gliomas. *Neurosurg Focus*. 2007;23(5):E1.
- Chang L, El-Dairi MA, et al. Optical coherence tomography in the evaluation of neurofibromatosis type 1 subjects with optic pathway gliomas. *J AAPOS*. 2010 Dec;14(6):511-7
- Listernick R, Ferner RE, Liu GT, et al. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis-1: Controversies and recommendations. *Ann Neurol* 2007;61:189-98.
- Friedman JM, Riccardi VM. *Neurofibromatosis: Phenotype, Natural History, and Pathogenesis*. 3rd ed. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press; 1999.
- Bajenaru M, Zhu Y, et al. Astrocyte-specific inactivation of the neurofibromatosis 1 gene (NF1) is insufficient for astrocytoma formation. *Mol Cell Biol* 2002;22: 5100–5113.
- Liu GT, Lessell S. Spontaneous visual improvement in chiasmal gliomas. *Am J Ophthalmol* 1992;114:193-201.
- Dutton JJ. Gliomas of the anterior visual pathway. *Surv Ophthalmol* 1994;38:427-52.
- Simmons IG, Falzon K. Optic pathway Gliomas in childhood. Focus articles, The Royal College of Ophthalmologists. Spring 2013.
- Singhal S, Birch JM, Kerr B, et al. Neurofibromatosis type 1 and sporadic optic gliomas. *Arch Dis Child* 2002;87:65–70.
- Szudek J, Birch P, Riccardi VM, et al. Associations of clinical features in neurofibromatosis 1 (NF1). *Genet Epidemiol* 2000; 19:429–439.
- Blazo MA, Lewis RA, et al. Outcomes of systematic screening for optic pathway tumors in children with Neurofibromatosis Type 1. *Am J Med Genet A* 2004;127: 224–229.
- Lau N, Feldkamp MM, Roncari L, et al. Loss of neurofibromin is associated with activation of RAS/MAPK and PI3-K/AKT signaling in a neurofibromatosis 1 astrocytoma. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000;59:759-767.
- Balcer LJ, Liu GT, Heller G, et al. Visual loss in children with neurofibromatosis type 1 and optic pathway gliomas: Relation to tumor location by magnetic resonance imaging. *Am J Ophthalmol* 2001; 131:442-5.
- Liu GT, Brodsky MC, Phillips PC, et al. Optic radiation involvement in optic pathway gliomas in neurofibromatosis. *Am J Ophthalmol* 2004;137:407-14.
- Rush JA, Younge BR, Campbell RJ, MacCarty CS. Optic glioma: long-term follow-up of 85 histopathologically verified cases. *Ophthalmology* 1982;89:1213–9.
- Listernick R, Darling C, Greenwald M, et al. Optic pathway tumors in children: the effect of neurofibromatosis type 1 on clinical manifestations and natural history. *J Pediatr* 1995;127: 718–22.
- Klug GL. Gliomas of the optic nerve and chiasm in children. *Aust N Z J Surg* 1977;47:596–600.
- Avery RA, Liu GT, et al. Retinal nerve fiber layer thickness in children with optic pathway gliomas. *Am J Ophthalmol*. 2011 Mar;151(3):542-9.e2.
- Opocher E, Kremer LC, et al. Prognostic factors for progression of childhood optic pathway glioma: a systematic review. *Eur J Cancer* 2006, 42:1807–1816
- Fard MA, Fakhree S, Eshraghi B. Correlation of optical coherence tomography parameters with clinical and radiological progression in patients with symptomatic optic pathway gliomas. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013 Oct;251(10):2429-36.
- National Institute of Health Consensus Development Conference: Neurofibromatosis: Conference Statement. *Arch Neurol* 1988,45:575-8.
- Thiagalingam S, Flaherty M, Billson F, et al. Neurofibromatosis type 1 and optic pathway gliomas: Follow-up of 54 patients. *Ophthalmology* 2004;111:568-77.
- Listernick R, Charrow J, Greenwald M, et al. Natural history of optic pathway tumors in children with neurofibromatosis type 1: A longitudinal study. *J Pediatr* 1994;125:63-6.
- Tow SL, Chandela S, Miller NR, et al. Long-term outcome in children with gliomas of the anterior visual pathway. *Pediatr Neurol* 2003;28:262-70.
- Listernick R, Louis DN, Packer RJ, et al. Optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis 1: Consensus statement from the NF1 Optic Pathway Glioma Task Force. *Ann Neurol* 1997;41:143-9.
- Ferner RE, Huson SM, Thomas N, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with

- neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2007;44:81-8.
27. Listernick R, Charrow J, Gutmann DH. Intracranial gliomas in neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet* 1999;89:38-44.
28. Shuper A, Horev G, Kornreich L, et al. Visual pathway glioma: An erratic tumour with therapeutic dilemmas. *Arch Dis Child* 1997;76: 259-63.
29. North K, Cochineas C, Tang E, et al. Optic gliomas in neurofibromatosis type 1: Role of visual evoked potentials. *Pediatr Neurol* 1994;10: 117-23.
30. Wolsey DH, Larson SA, Creel D, et al. Can screening for optic nerve gliomas in patients with neurofibromatosis type I be performed with visual-evoked potential testing? *J AAPOS* 2006;10:307-11.
31. Chang BC, Mirabella G, Yagev R, et al. Screening and diagnosis of optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis type 1 by using sweep visual evoked potentials. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:2895-902.
32. Liu GT, Malloy P, Needle M, et al. Optic gliomas in neurofibromatosis type 1: Role of visual evoked potentials. *Pediatr Neurol* 1995;12: 89-90.
33. El-Dairi MA, Asrani SG, Enyedi LB, et al. Optical coherence tomography in the eyes of normal children. *Arch Ophthalmol* 2009;127:50-8.

Os autores não têm quaisquer interesses financeiros com este trabalho.

Este artigo é original não tendo sido publicado previamente.

Os autores cedem igualmente os direitos de autor à SPO.

CONTACTO

Carlos Perpétua - Serviço de Oftalmologia,
Hospital de Santa Maria, CHLN

Tlm: 966615718

Email: carlos_ffsp@yahoo.co.uk