

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

**TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA DA
RETINA CONTRIBUI PARA O DIAGNÓSTICO DA
NEUROFIBROMATOSE TIPO 2**

VANESSA WAISBERG

BELO HORIZONTE – MG

2016

VANESSA WAISBERG

TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA DA RETINA CONTRIBUI PARA O
DIAGNÓSTICO DA NEUROFIBROMATOSE TIPO 2

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Minas Gerais, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Medicina Molecular, para a obtenção do título de Mestre.

Professora Dra. Débora Marques de Miranda

Orientadora

Professor Dr. Márcio Bittar Nehemy

Co-orientador

BELO HORIZONTE - MG

2016

VANESSA WAISBERG

TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA DA RETINA CONTRIBUI PARA O
DIAGNÓSTICO DA NEUROFIBROMATOSE TIPO 2

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Minas Gerais, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Medicina Molecular, para a obtenção do título de Mestre.

Banca examinadora

Prof. Dr. Luiz Oswaldo Carneiro Rodrigues – UFMG

Prof(a). Maria da Conceição Frasson – UFMG

Prof(a): Luciana Bastos Rodrigues (suplente) – UFJF

Professora Dra. Débora Marques de Miranda

Orientadora

Professor Dr. Márcio Bittar Nehemy

Co-orientador

BELO HORIZONTE - MG

2016

Dedicatória

Aos pacientes com NF2, para os quais espero contribuir com mais conhecimento sobre a doença.

Ao Eric, meu amor, pelo companheirismo e incentivo.

Ao Rafael, meu filho, que chegou durante esta pesquisa para trazer alegria e inspiração.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Professora Débora Marques de Miranda pela orientação, confiança e oportunidade de desenvolver esta pesquisa.

Ao Professor Luiz Oswaldo Rodrigues Carneiro pelo carinho, entusiasmo e por tornar esta pesquisa possível.

Ao Professor Márcio Bittar Nehemy pelos ensinamentos.

A Dra. Maria Frasson pela amizade e disponibilidade.

Ao meu pai, Yehuda Waisberg pelos comentários e sugestões.

A minha mãe, Rosângela Cohen Persiano pela dedicação.

SUMÁRIO

	Página
Lista de Símbolos e Abreviaturas	vi
Lista de Tabelas	vii
Lista de Figuras	vii
Resumo.....	ix
Abstract	xi
1. Introdução	1
2. Objetivos	4
3. Metodologia.....	5
4. Resultados	6
4.1. Descrição da amostra	6
4.2 Demografia.	16
4.3 Achados oculares específicos da NF2	17
4. 4 Outros achados oftalmológicos	18
4.4.1 Tomografia de coerência óptica – Análise quantitativa	18
4.4.2 Tomografia de coerência óptica – Análise qualitativa	19
6. Discussão.....	23
7. Conclusões.....	26
8. Referências Bibliográficas.....	27

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

AO	Ambos os olhos
AVM	Adesão vítreomacular
CAT	Catarata
CFNR	Camada de fibras nervosas da retina
Cm ³	Centímetros cúbicos
CMT	Espessura macular central
DR	Descolamento de retina
NF2	Neurofibromatose tipo 2
MER	Membrana epirretiniana
MLI	Membrana limitante interna
mmHg	Milímetros de mercúrio
NF1	Neurofibromatose tipo 1
NF2	Neurofibromatose tipo 2
OD	Olho direito
OE	Olho esquerdo
RZE	Ruptura da zona elipsoide
SD-OCT	Tomografia de coerência óptica de domínio espectral
SNC	Sistema nervoso central
TMV	Volume macular total
μm	Micrometros

LISTA DE TABELAS

	Página
1. Demografia dos pacientes	16
2. Achados oculares específicos da NF2	17
3. Achados da SD-OCT em olhos de pacientes com NF2	19

LISTA DE FIGURAS

	Página
1. Figura 1	3
2. Figura 2	3
3. Figura 3	6
4. Figura 4	7
5. Figura 5	9
6. Figura 6	10
7. Figura 7	11
8. Figura 8	12
9. Figura 9	13
10. Figura 10	14
11. Figura 11	15
12. Figura 12	20
13. Figura 13	20
14. Figura 14	21
15. Figura 15	22

RESUMO

Tomografia de Coerência Óptica da Retina Contribui para o Diagnóstico da Neurofibromatose Tipo 2

Introdução: Neurofibromatose tipo 2 (NF2) é uma doença autossômica dominante caracterizada por schwannomas vestibulares bilaterais, múltiplos tumores do sistema nervoso central, tumores cutâneos e catarata juvenil. Um espectro bem definido de achados oculares tem sido especificamente associado à NF2. Os achados oftalmológicos descritos ainda precisam de estudos adicionais sobre sua prevalência, consequências e prognóstico para a doença. O presente estudo avaliou as anormalidades retinianas usando a tomografia de coerência óptica de domínio espectral (SD-OCT) em uma série de pacientes com NF2. Esta é a maior série de olhos de pacientes com NF2 avaliada com SD-OCT da retina publicada até hoje e contribui com informações valiosas sobre a doença.

Métodos: Nove pacientes com NF2 cadastrados no Centro de Referência de Neurofibromatoses da Universidade Federal de Minas Gerais passaram por uma avaliação clínica e oftalmológica detalhada, incluindo a SD-OCT para detectar lesões retinianas. Entre os nove pacientes com NF2, cinco tiveram início precoce dos sintomas (<20 anos) e quatro tiveram início tardio (>20 anos).

Resultados: SD-OCT revelou anormalidades retinianas em todos os pacientes com NF2 de início precoce e em dois pacientes com NF2 de início tardio. No grupo de início precoce a SD-OCT revelou membrana epiretiniana (MER) em forma de chama de vela com características peculiares em quatro olhos de três pacientes. Dois pacientes tinham ondulações da superfície retiniana interna com MER discreta. Hamartomas de retina foram observados em quatro olhos de três pacientes com NF2 de início precoce; em dois olhos estes hamartomas eram subclínicos, detectados apenas com a SD-OCT. Em dois pacientes com NF2 de início tardio e um paciente com NF2 de início precoce a SD-OCT revelou tufo da camada de fibras nervosas da retina.

Conclusão: SD-OCT revelou alterações retinianas na maioria dos pacientes com NF2 e é um exame valioso para avaliar estes pacientes. O exame foi bem tolerado por todos os pacientes com NF2, incluindo crianças e/ou pacientes com condições debilitantes. MER

associadas à NF2 possuem características que as diferenciam de MER idiopáticas ou associadas a outras doenças. Sugerimos que MER em forma de chama de vela parece ser específica da NF2 e que MER poderia ser incluída nos critérios diagnósticos da NF2.

Palavras-chave: Neurofibromatose tipo 2, membrana epirretiniana, retina, schwannoma vestibular, tomografia de coerência óptica.

ABSTRACT

Retinal Optical Coherence Tomography Contributes To the Diagnosis of Neurofibromatosis Type 2

Background: Neurofibromatosis type 2 (NF2) is an autosomal-dominant disease, characterized by bilateral vestibular schwannomas, multiple central nervous system (CNS) tumors, skin tumors and juvenile cataract. A well-defined spectrum of ocular features has been specifically associated with NF2. More studies are needed on the prevalence, consequences and prognosis for the reported ophthalmologic findings. The present study evaluated retinal abnormalities using spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) in a case-series of NF2 patients. This is the largest series of NF2 eyes that were evaluated with retinal SD-OCT published to date, and it contributes valuable information about the disorder.

Methods: Nine NF2 patients from the neurofibromatosis outpatient reference center of Federal University of Minas Gerais, Brazil underwent a detailed ophthalmic and medical history and a comprehensive ophthalmic evaluation, including SD-OCT, to detect retinal lesions. Of the nine NF2 patients evaluated, five had an early onset (< 20 years) of NF2, and four patients had a late onset (>20 years) of symptoms.

Results: SD-OCT scans revealed retinal abnormalities in all patients with early onset (EOS) and in two patients with late onset (LOS) of the disease. In the EOS group, SD-OCT scans revealed flame-shaped epiretinal membranes (ERM) with peculiar characteristics in four eyes of three patients. Two patients had fine undulations of the inner retinal surface with a subtle ERM. Retinal hamartomas were present in four eyes of three patients with EOS; in two eyes, they were subclinical and were detected only by SD-OCT scans. In two patients with LOS and one patient with EOS, SD-OCT scans revealed retinal tufts of a nerve fiber layer.

Conclusion: SD-OCT revealed retina and vitreous alterations in most patients with NF2, and it is a valuable exam for evaluating them. It was well tolerated for all patients with NF2, including children and/or patients with disabling conditions. ERM in NF2 has unique features, distinguishing it from idiopathic ERM or membranes associated

with other diseases. We suggest that flame-shaped ERM seems to be specific for NF2 and that ERM could be included in the NF2 diagnostic criteria.

Keywords: Neurofibromatosis type 2, epiretinal membrane, optical coherence tomography, retina, vestibular schwannoma

1. INTRODUÇÃO

As neurofibromatoses englobam pelo menos três doenças distintas, causadas por mutações em genes diferentes (1): Neurofibromatose tipo 1 (NF1), causada por mutações que inativam o gene neurofibromina no cromossomo 17q (2); Neurofibromatose tipo 2 (NF2), causada por mutações que inativam o gene supressor tumoral merlin, localizado no cromossomo 22q (3,4); e a Schwannomatose, causada por mutações germinativas no gene SMARCB1 (5)

A NF1, conhecida como doença de von Recklinghausen, é uma das doenças genéticas mais comuns, afetando cerca de 1/3.000 indivíduos. A doença é transmitida de forma autossômica dominante e caracterizada por manchas café com leite, efélides axilares e inguinais, neurofibromas cutâneos, neurofibromas plexiformes, nódulos de Lisch, glioma de nervo óptico e lesões esqueléticas específicas (5) (figura 1).

A Schwannomatose é uma doença rara, descrita recentemente e caracterizada por schwannomas cutâneos múltiplos e dolorosos e tumores do sistema nervoso central sem a presença de schwannoma vestibular (5).

NF2 é uma doença autossômica dominante, caracterizada por schwannomas vestibulares bilaterais, múltiplos tumores do sistema nervoso central (SNC), tumores cutâneos e catarata juvenil (6,7). A incidência estimada está entre 1 para 33,000 nascido vivos (8) e 1 para 87,410 nascidos vivos (9) (Figura 1).

Dois fenótipos clinicamente distintos foram propostos: a) fenótipo grave, ou fenótipo de Wishart, geralmente as primeiras manifestações são por volta dos 20 anos de idade, com desenvolvimento de múltiplos tumores do SNC, além dos schwannomas vestibulares bilaterais, e apresentam rápida progressão dos tumores (7,10,11); b) fenótipo leve, ou fenótipo de Gardner, geralmente os pacientes são assintomáticos até a terceira década de vida, apresentam poucos tumores além do schwannoma vestibular e possuem uma evolução clínica relativamente benigna (7,10,12). Apesar da NF2 ser herdada de forma autossômica dominante, em cerca de metade dos pacientes afetados a doença resulta de mutações esporádicas, e existe uma frequência alta de mosaicismos (13,14).

Um espectro bem definido de manifestações oculares está associado à NF2. As anormalidades oculares associadas à NF2 são opacidades cristalínicas subcapsulares, capsulares e corticais, hamartomas do epitélio pigmentar da retina, hamartomas retinianos, membranas epirretinianas (MER), estrabismo paralítico e meningiomas da bainha do nervo óptico (^{15,16,17}). As alterações oftalmológicas associadas à NF2 merecem estudos adicionais sobre a prevalência, significado, relevância e impacto para a doença.

Membrana epirretiniana é uma membrana fibrocelular semitransparente e avascular localizada na superfície interna da retina, desencadeada por mudanças proliferativas na interface vitreoretiniana. Membranas epirretinianas podem ser idiopáticas ou secundárias a uma grande variedade de distúrbios intraoculares. Membranas epirretinianas idiopáticas são mais comuns em pessoas acima de 50 anos. Membranas epirretinianas vêm sendo descritas como um achado ocular associado à NF2 desde 1992 e sua incidência varia entre os autores, com relatos entre 30% e 80% (^{15,16,18,19,20}). Sisk (2010) associou as MER ao fenótipo grave da NF2 ao relatar quatro casos de crianças com MER e NF2. (²¹). O exame padrão-ouro para diagnosticar e analisar membranas epirretinianas é a tomografia de coerência óptica de domínio espectral (SD-OCT), introduzida em 2006. Scheffler (2008) descreveu as características tomográficas das MER em três pacientes com NF2. Esta descrição relatou MER com características únicas, descritas como membranas espessas, com várias camadas celulares e margens encaracoladas se estendendo para a interface vitreoretiniana. Os três pacientes desta descrição eram crianças com o fenótipo grave da doença. (²²).

A Tomografia de coerência óptica é um exame de imagem não invasivo que produz cortes histológicos transversais dos tecidos oculares in vivo (figura 2). A SD-OCT permite analisar a interface vitreoretiniana, alterações do tecido retiniano ou subretiniano e a medição da espessura retiniana. A tecnologia SD-OCT baseia-se na reflectometria de um feixe luminoso de baixa coerência, ao atravessar as diferentes estruturas do globo ocular. Os ecos da luz refletida dão origem às imagens com resolução de 3 a 7 μm nos aparelhos de domínio espectral. O princípio é análogo à ultrassonografia e utiliza luz infravermelha para produzir imagens da retina em 3D com alta resolução. Considerando que a SD-OCT é um exame não invasivo e de fácil realização, o presente estudo pretende avaliar as anormalidades retinianas através da

SD-OCT em um grupo de pacientes com NF2, para caracterizar a frequência e relevância das MER na NF2.

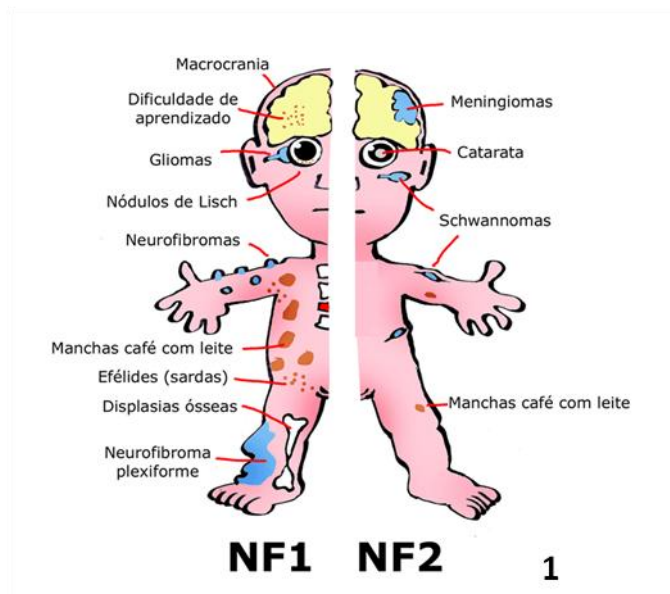


Figura 1. Ilustração mostrando as principais características da neurofibromatose tipo 1 e da neurofibromatose tipo 2.

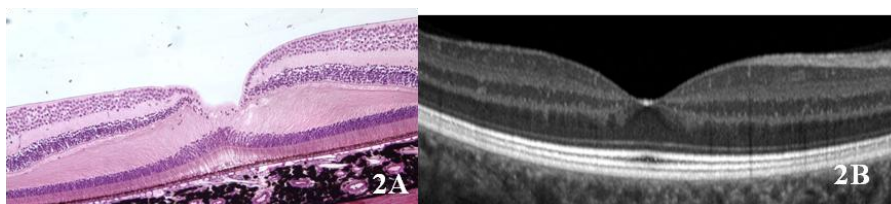


Figura 2. A) Corte histológico da retina mostrando a região foveal B) SD-OCT da região foveal. Pode-se observar notável semelhança com o corte histológico.

2. OBJETIVOS

O objetivo primário da pesquisa foi estabelecer a frequência e as características das membranas epirretinianas em pacientes com NF2 através da SD-OCT.

Os objetivos secundários da pesquisa foram:

- a) Determinar a correlação da MER com outros achados vitreoretinianos através da SD-OCT.
- b) Estabelecer as características tomográficas dos hamartomas retinianos relacionados à NF2.
- c) Determinar as anormalidades retinianas relacionadas com a NF2 através da SD-OCT.

3. METODOLOGIA

Entre Fevereiro de 2014 e Junho de 2015 foram examinados prospectivamente nove pacientes com NF2 e alguns de seus parentes. Os pacientes foram examinados clinicamente no Centro de Referência de Neurofibromatoses da Universidade Federal de Minas Gerais. O diagnóstico de NF2 foi confirmado por neuroimagem. Os nove pacientes não tinham parentesco entre eles. Nove controles com mesmo sexo e idade, sem história de doenças neurológicas ou oftalmológicas foram incluídos.

O exame oftalmológico foi realizado em 18 olhos de pacientes com NF2 e incluiu medida da acuidade visual com e sem correção, biomicroscopia antes e depois da dilatação pupilar, com atenção especial para a presença de hamartomas de íris e opacidades lenticulares, mapeamento de retina, retinografia colorida, retinografia infravermelha, autofluorescência do fundo de olho e SD-OCT da retina. SD-OCT foi realizado em 17 olhos; em um olho não foi possível realizar o exame com SD-OCT devido a uma densa opacidade cristalínica subcapsular posterior. Angiografia fluorescente foi realizada em quatro pacientes. Tomografia de coerência óptica e angiografia fluorescente foram realizadas com o SD-OCT Heidelberg (OCT spectralis, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemanha). Tomografia de coerência óptica de domínio espectral foi utilizada para rastrear a mácula de alguns parentes dos pacientes incluídos no estudo. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais e seguiu os princípios da Declaração de Helsinki.

Análise das imagens da SD-OCT

Dois oftalmologistas treinados analisaram independentemente variáveis qualitativas e medidas quantitativas das imagens da SD-OCT. Nos casos que ocorreram discordância um investigador mascarado mais experiente fornecia arbitragem.

As imagens foram avaliadas sobre presença de MER, tipo de MER (fina ou densa), localização da MER, presença de adesão vitreomacular (AVM), deformação da fóvea, presença de dobras ou ondulações da retina, descontinuidade da membrana limitante interna (MLI), descontinuidade da zona elipsoide, espessura macular e espessura da camada de fibras nervosas da retina (CFNR).

4. RESULTADOS

4.1 Descrição da amostra

Paciente 1

Paciente do sexo masculino, com 50 anos de idade, apresentou como primeiro sintoma relacionado com a NF2 paresia de membros inferiores com 47 anos de idade. O diagnóstico de NF2 foi estabelecido também aos 47 anos com base no achado de schwannomas vestibulares bilaterais. Como critérios diagnósticos da doença possui schwannomas vestibulares bilaterais, meningioma e catarata.

No exame oftalmológico a acuidade visual corrigida foi de 20/100 no olho direito (OD) e 20/20 no olho esquerdo (OE). A pressão intraocular foi 13mmHg no OD e 14mmHg no OE. Na biomicroscopia observamos catarata subcapsular posterior e cortical no OD e nevus de carúncula no OE. O mapeamento de retina foi dentro da normalidade em ambos os olhos (AO).

A SD-OCT revelou pequenas elevações da CFNR na região foveal do OE. A microarquitetura da retina, o contorno foveal e a zona elipsoide estavam preservadas. A SD-OCT estava dentro da normalidade no OD (Figura 3).

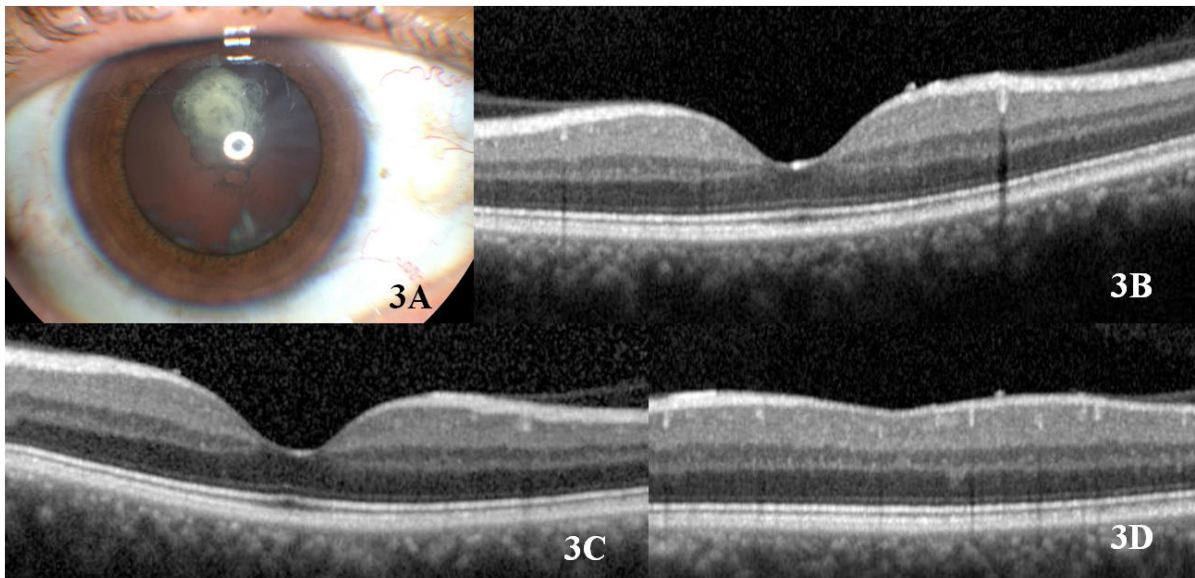


Figura 3. A) Fotografia colorida do seguimento anterior do OD mostrando catarata subcapsular posterior típica da NF2. B) SD-OCT do OE mostrando pequenas elevações da CFNR; o contorno foveal e a microarquitetura da retina estão preservados; AVM está

presente. C) Imagem mostrando pequena elevação da CFNR em outra localização da fóvea. D) Corte evidenciando mais uma pequena elevação da CFNR.

Paciente 2

Paciente do sexo feminino, 33 anos de idade, teve como primeiros sintomas da NF2 dor facial aos 30 anos de idade. O diagnóstico de NF2 foi estabelecido aos 30 anos com base no achado de schwannomas vestibulares bilaterais. Como critérios diagnósticos possui schwannomas vestibulares bilaterais e meningiomas.

No exame oftalmológico a acuidade visual foi de 20/20 em ambos os olhos, sem correção. A pressão intraocular foi 12mmHg em ambos os olhos. Não observamos anormalidades na biomicroscopia nem no mapeamento de retina de ambos os olhos.

A SD-OCT revelou pequena elevação da CFNR na região macular do OD. A microarquitetura da retina, o contorno foveal e a zona elipsoide estavam preservados nos dois olhos (Figura 4).

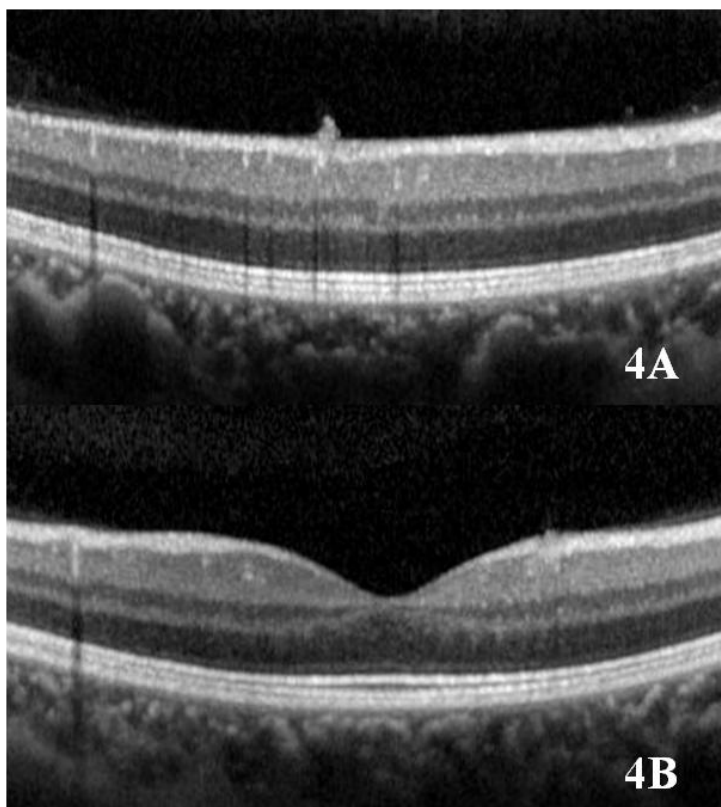


Figura 4. A) SD-OCT do OD mostrando elevação focal da CFNR. B) SD-OCT do OD mostrando interrupção da MLI com pequena elevação da CFNR na região foveal. O contorno foveal e a microarquitetura da retina estão preservados.

Paciente 3

Paciente do sexo masculino, 28 anos de idade, teve como primeiras manifestações da NF2 convulsão e paralisia do nervo oculomotor direito aos 8 anos de idade. Como critérios diagnósticos apresenta schwannomas vestibulares bilaterais, múltiplos meningiomas e catarata.

No exame oftalmológico a acuidade visual foi de vultos no OD e 20/20 sem correção no OE. O paciente apresentava exotropia de grande ângulo, hipotropia e ptose palpebral secundárias a paralisia do nervo craniano oculomotor direito. A pressão intraocular foi 15mmHg no OD e 14mmHg no OE. Na biomicroscopia observamos catarata subcapsular posterior leve em AO. No mapeamento de retina identificamos no OD descolamento de retina total, com aspecto crônico e um hamartoma de retina. O hamartoma tinha aspecto elevado, com coloração esbranquiçada, medindo aproximadamente meio diâmetro de disco, localizado na média periferia temporal. No olho esquerdo o mapeamento de retina estava dentro da normalidade.

A SD-OCT revelou no OD descolamento de retina e um hamartoma de retina com conteúdo hiperrefletivo. No tumor havia desorganização de múltiplas camadas da retina, interrupção da zona elipsoide e MER na sua superfície. No olho esquerdo a SD-OCT evidenciou uma MER tênue com finas ondulações da superfície interna da retina na região foveal. A microarquitetura da retina estava preservada (Figura 5).

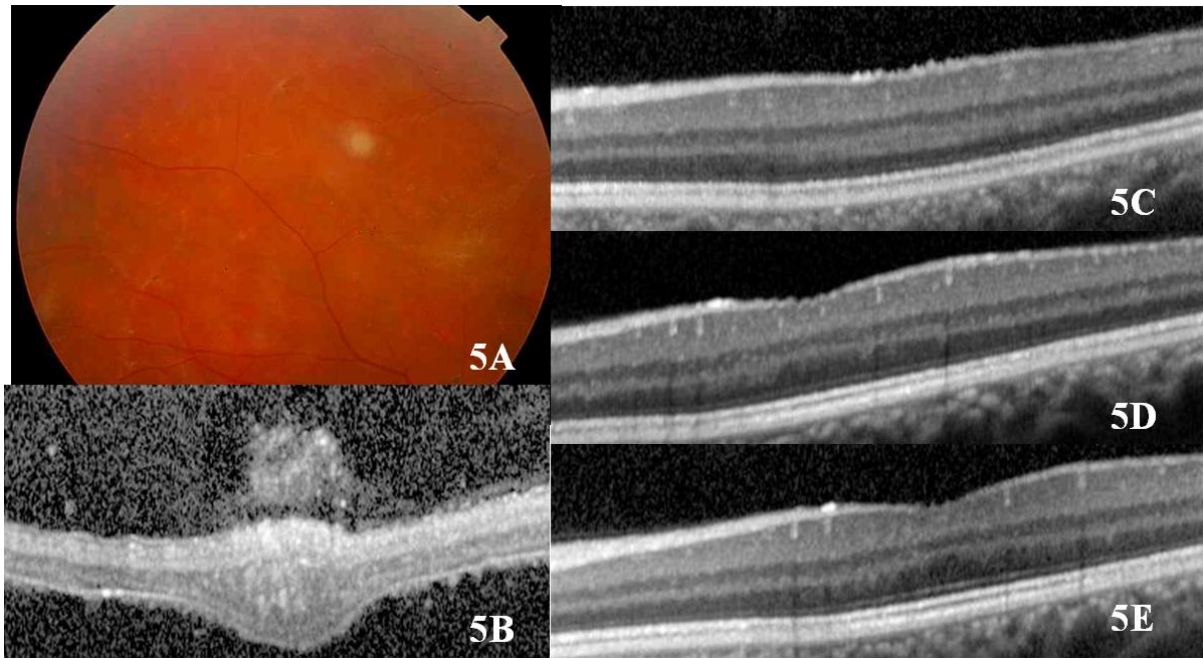


Figura 5. **A)** Retinografia colorida do OD mostrando hamartoma de retina temporal em uma retina descolada. **B)** SD-OCT do OD mostrando hamartoma de retina com conteúdo hiperrefletivo em retina descolada, com MER na superfície do tumor. **(C)** SD-OCT do OE evidenciando MER tênue com finas ondulações espiculadas na superfície interna da retina. **D)** Imagem de outro ponto da mácula do OE mostrando finas ondulações da superfície interna da retina. **E)** Corte evidenciando ondulações espiculadas da superfície interna da retina na região foveal do OE.

Paciente 4

Paciente do sexo masculino, 19 anos de idade, teve como primeira manifestação da NF2 estrabismo aos 2 anos de idade. Aos 14 anos de idade apresentou paresia da mão esquerda e um ano depois hipoacusia e paralisia facial do lado esquerdo. Como critérios diagnósticos apresenta schwannomas vestibulares bilaterais, múltiplos meningiomas e catarata.

No exame oftalmológico a acuidade visual corrigida foi de conta dedos no OD e 20/40 no OE. No olho direito havia estrabismo convergente e hipotropia fixos. Na biomicroscopia observamos catarata subcapsular posterior densa e central em ambos os olhos, maior no olho direito; leucomas na córnea do olho direito e ceratite de exposição moderada no olho esquerdo. A tonometria foi 12mmHg em AO. O mapeamento de

retina do olho direito foi prejudicado pela opacidade de meios e estrabismo fixo. No olho esquerdo identificamos uma membrana epirretiniana espessa na região macular.

A SD-OCT do OD não foi realizada devido opacidade de meios. No OE a SD-OCT evidenciou MER com várias camadas, em forma de chama de vela se estendendo para o vítreo na região foveal e perda do contorno foveal. A espessura retiniana estava aumentada, com CMT de 555 μm e a zona elipsoide estava preservada (Figura 6).

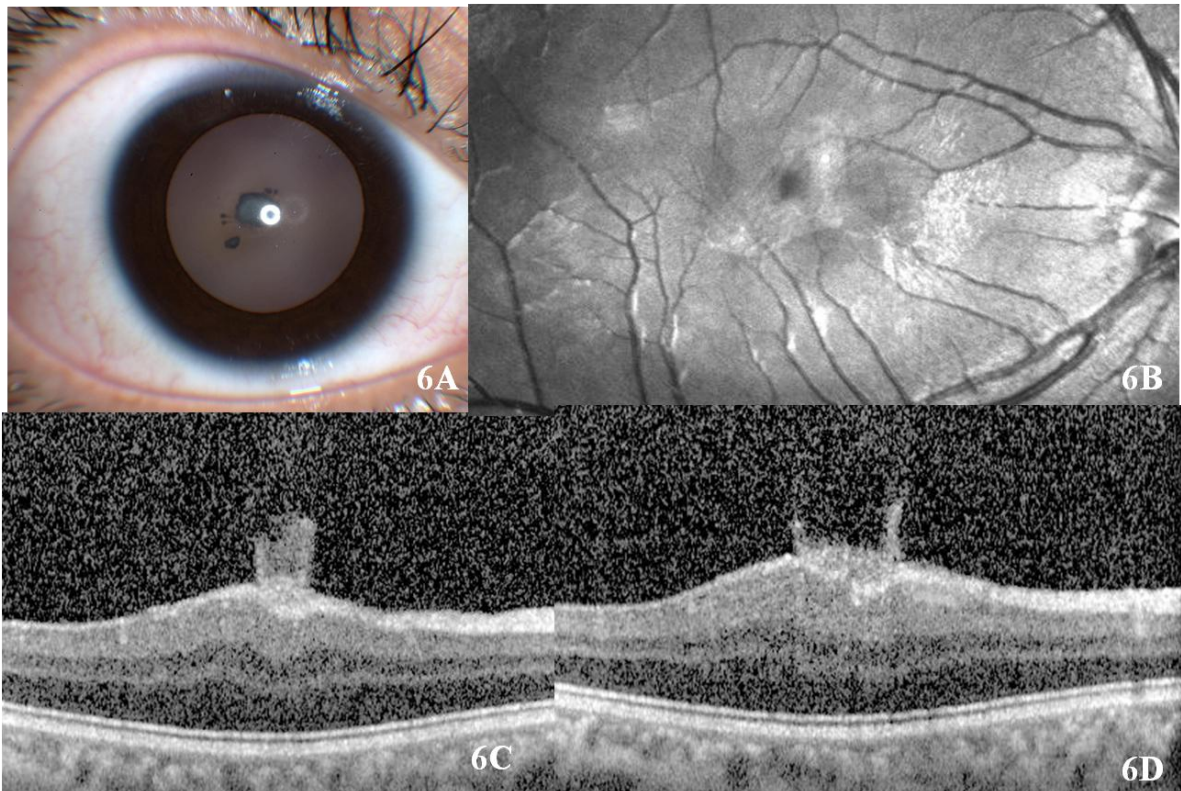


Figura 6. A) Fotografia colorida do seguimento anterior do OE mostrando catarata central subcapsular posterior. B) Retinografia com filtro *red-free* do OE evidenciando MER espessa na região foveal. C) SD-OCT mostrando MER espessa em forma de chama de vela se estendendo para o vítreo. D) Outra imagem da região foveal do OE mostrando MER em chama de vela com aumento de espessura macular e zona elipsoide preservada.

Paciente 5

Paciente do sexo masculino, com 14 anos de idade, teve como primeira manifestação manchas café com leite. Aos 9 anos de idade iniciou com hipoacusia e o diagnóstico de NF2 foi estabelecido após a identificação de schwannomas vestibulares bilaterais.

No exame oftalmológico a acuidade visual foi 20/20 com correção no OD e 20/20 sem correção no OE. A biomicroscopia estava dentro da normalidade nos dois olhos. A tonometria foi 13 mmHg no OD e 15 mmHg no OE. No mapeamento de retina identificamos uma membrana epirretiniana espessa na mácula do OD sem outras anormalidades.

A SD-OCT evidenciou a presença de MER espessa, em forma de chama de vela, com bordas se estendendo para o vítreo na região macular do OD. Havia perda da depressão foveal, aumento da espessura retiniana com uma CMT de 443 μm e preservação da zona elipsoide. Os achados tomográficos neste paciente eram muito semelhantes aos do paciente 4. A SD-OCT do OE não evidenciou anormalidades (Figura 7).

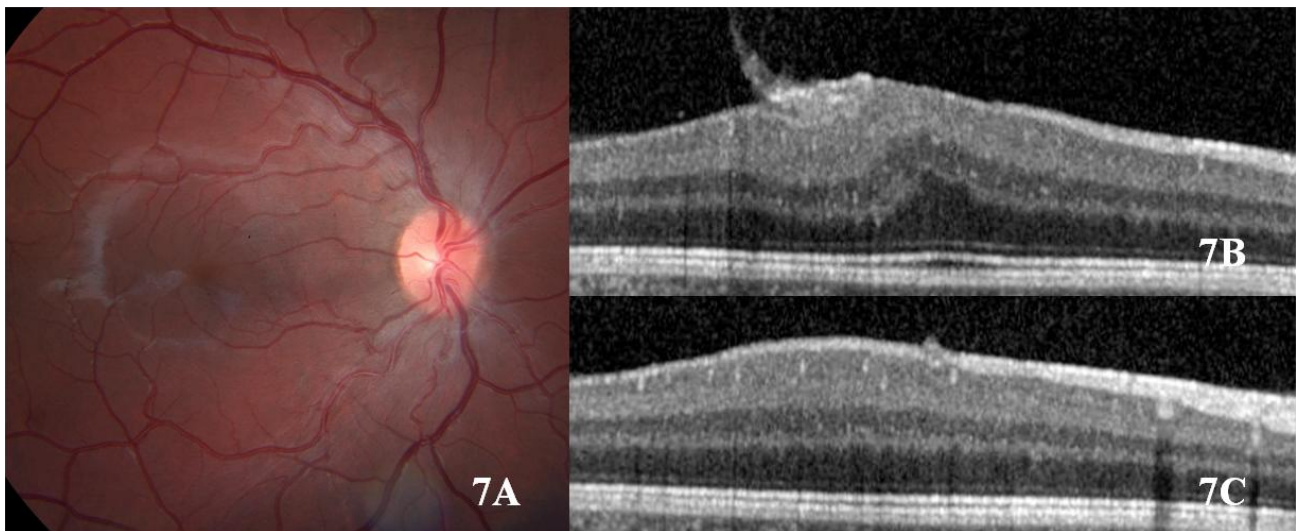


Figura 7. A) Retinografia colorida do OD mostrando MER espessa temporal à fóvea. B) SD-OCT do OD mostrando MER espessa em forma de chama de vela com bordas elevadas se estendendo para o vítreo semelhante a MER encontrada no paciente 4. C) Imagem evidenciando pequena elevação focal da CFNR no OD.

Paciente 6

Paciente do sexo feminino, com 37 anos de idade, teve como primeira manifestação da NF2 paralisia facial do lado direito aos 25 anos. Como critérios diagnósticos da NF2 a paciente apresenta schwannoma vestibular unilateral, schwannomas subcutâneos e catarata.

No exame oftalmológico a acuidade visual sem correção foi 20/20 nos dois olhos. A biomicroscopia evidenciou ceratite de exposição leve no OD e catarata cortical leve no OE. O mapeamento de retina estava dentro da normalidade nos dois olhos.

A SD-OCT estava dentro da normalidade nos dois olhos (Figura 8).

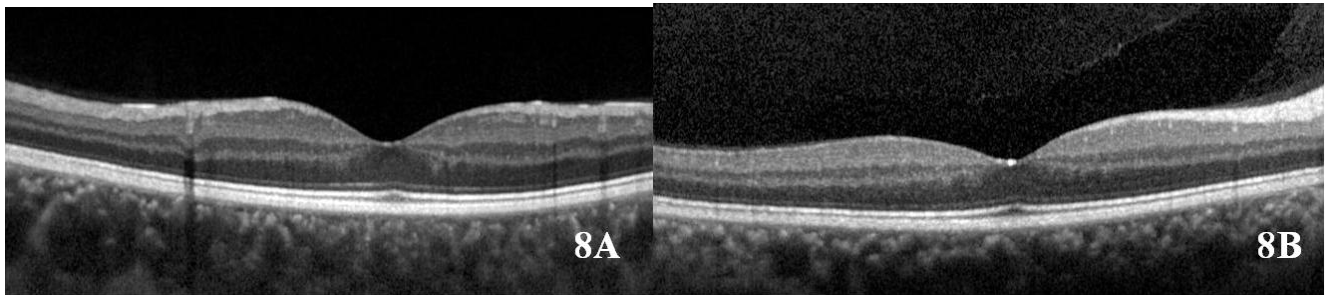


Figura 8. A) SD-OCT do OD dentro da normalidade. B) Imagem do OE mostrando região foveal sem alterações.

Paciente 7

Paciente do sexo feminino, 32 anos de idade, teve como primeira manifestação da NF2 dor torácica secundária a meningioma medular aos 16 anos. A paciente teve múltiplos tumores do sistema nervoso central (SNC) e foi submetida a várias neurocirurgias. No momento da avaliação oftalmológica a paciente estava com paralisia de membros inferiores, paralisia facial do lado direito e paresia de membros superiores, além de hipoacusia total. O diagnóstico de NF2 foi definido aos 17 anos de idade. Como critérios diagnósticos possui schwannomas vestibulares bilaterais, múltiplos meningiomas e catarata.

No exame oftalmológico a acuidade visual foi de percepção luminosa no OD e 20/30 sem correção no OE. Na biomicroscopia identificamos pseudofacia bilateral e ceratite de exposição moderada no OD. No mapeamento de retina identificamos MER tênue na mácula dos dois olhos; disco óptico pálido no OD e edema de disco óptico com tortuosidade vascular aumentada no OE.

A SD-OCT revelou hamartomas de retina na região macular com aspectos semelhantes nos dois olhos. As imagens mostraram um tumor endofítico com conteúdo hiperrefletivo e translúcido confinado às camadas de células ganglionares e CFNR. As camadas externas da retina eram bem visualizadas e tinham sua microarquitetura

preservada. A zona elipsoide estava preservada na região do tumor. As imagens também mostraram ondulações espiculadas na superfície interna da retina e uma MER fina na mácula de ambos os olhos.

A espessura macular e a espessura da CFNR estavam reduzidas no OD. No OE a espessura macular estava dentro da normalidade e espessura da CFNR esta aumentada (Figura 9).

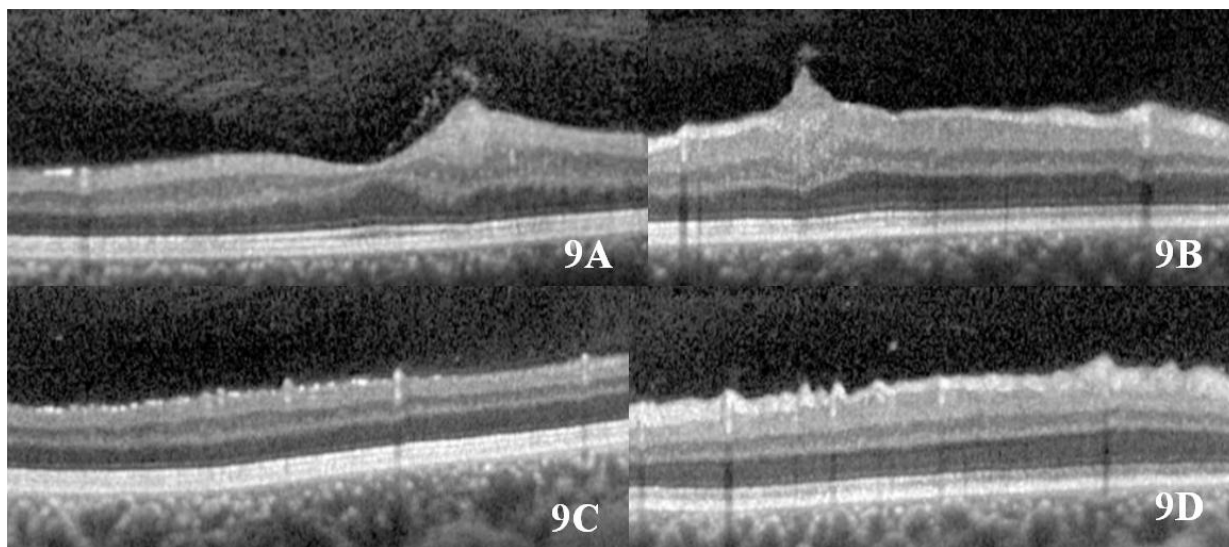


Figura 9. **A)** SD-OCT do OD mostrando hamartoma de retina confinado às camadas de células ganglionares e CFNR; Trata-se de tumor hiperrefletivo, translúcido que permite a visualização das camadas externas da retina. Podemos observar tração vitreoretiniana na superfície do tumor. A zona elipsoide está preservada. **B)** SD-OCT do OE mostrando hamartoma muito semelhante ao do OD. **C)** SD-OCT do OD mostrando MER tênue com ondulações espiculadas da superfície interna da retina. **D)** SD-OCT do OE mostrando MER tênue com ondulações espiculadas da superfície interna da retina, semelhante à encontrada no OD.

Paciente 8

Paciente do sexo feminino, 24 anos de idade, teve como primeira manifestação da NF2 paresia de membros inferiores secundária a meningiomas centrais aos 18 anos. O diagnóstico de NF2 foi estabelecido aos 19 anos de idade com base nos achados de schwannomas vestibulares bilaterais e múltiplos meningiomas. A paciente havia sido submetida à neurocirurgia para remoção de meningiomas do SNC seis meses antes da avaliação oftalmológica.

No exame oftalmológico a acuidade visual foi de 20/25 com correção no OD e 20/20 com correção no OE. A pressão intraocular foi 12mmHg no OD e 11mmHg no OE. Na biomicroscopia não observamos alterações. No mapeamento de retina identificamos edema leve de disco óptico bilateral, MER espessa na macula do OD e hamartoma de retina no OE. O hamartoma era uma lesão elevada, de coloração esbranquiçada, localizada na média periferia nasal.

A SD-OCT revelou no OD uma MER espessa com bordas se estendendo para o vítreo da região macular. Havia descolamento parcial do vítreo, com adesão vítreomacular; zona elipsoide preservada; leve desorganização das camadas internas da retina; perda do contorno foveal e aumento de espessura macular, com uma CMT de 363 μm . No OE a SD-OCT revelou MER com formato em chama de vela na mácula, porém com preservação da espessura, contorno foveal e microarquitetura retiniana. As imagens do hamartoma de retina mostraram um tumor endofítico com conteúdo hiperrefletivo e desorganização das camadas internas e externas da retina. Havia MER na superfície do tumor e a zona elipsoide estava apagada (Figura 10).

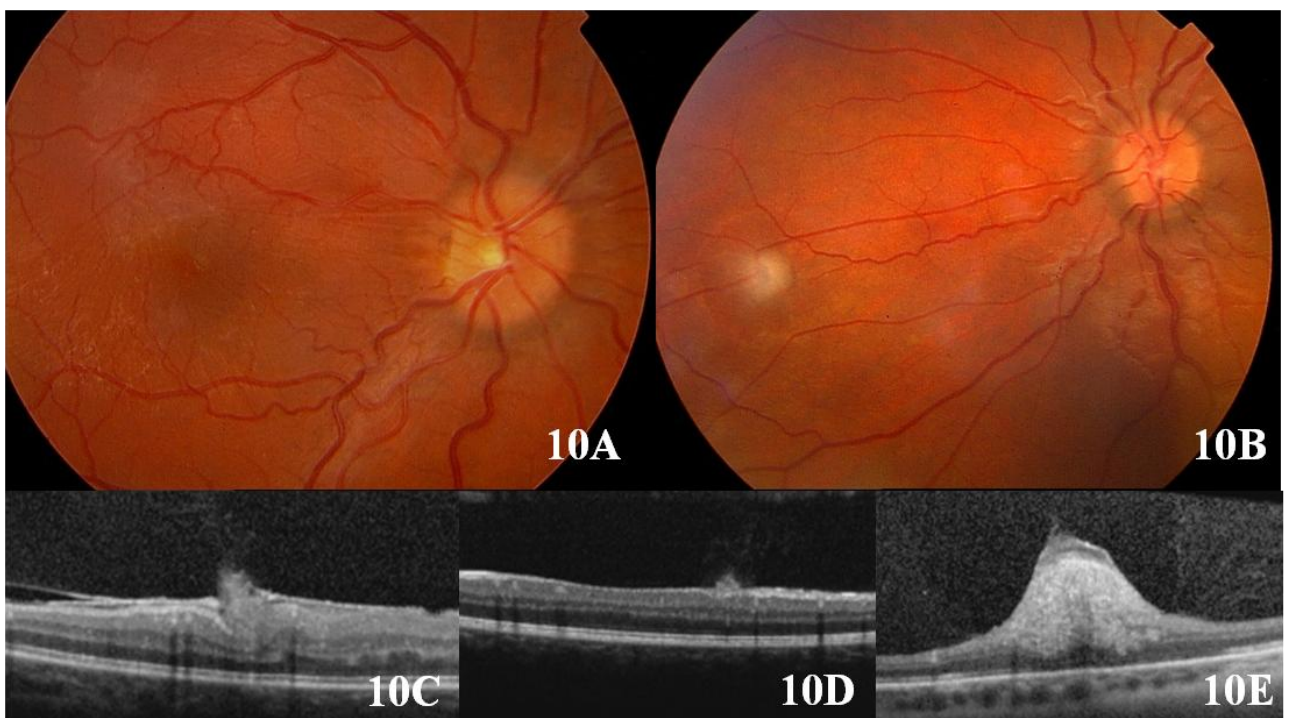


Figura 10. A) Retinografia colorida do OD mostrando MER com reflexo em celofane e tração vascular na mácula. B) Retinografia colorida do OE mostrando hamartoma de retina nasal, semelhante ao encontrado no paciente 3. C) SD-OCT do OD mostrando MER espessa se estendendo para o vítreo; Podemos observar interrupção da MLI e

desorganização das camadas internas da retina. A zona elipsoide está preservada. **D)** SD-OCT do OE evidenciando MER focal em forma de chama de vela na mácula; **E)** SD-OCT do hamartoma de retina do OD mostrando lesão endofítica elevada com conteúdo hiperrefletivo e desorganização das camadas internas e externas da retina e associada à MER na sua superfície.

Paciente 9

Paciente do sexo feminino, 48 anos de idade, teve como primeira manifestação da NF2 dor cervical secundária a meningioma de SNC aos 27 anos de idade. O diagnóstico foi estabelecido aos 41 anos com base na presença de múltiplos meningiomas, schwannomas e schwannoma vestibular unilateral. Todos os tumores desta paciente ocorrem do lado direito, o que sugere tratar-se de um caso incomum de NF2 segmentar.

No exame oftalmológico a acuidade visual foi 20/20 com correção em AO. A biomicroscopia e o mapeamento de retina estavam dentro da normalidade em AO e a SD-OCT não evidenciou anormalidades em AO (Figura 11)

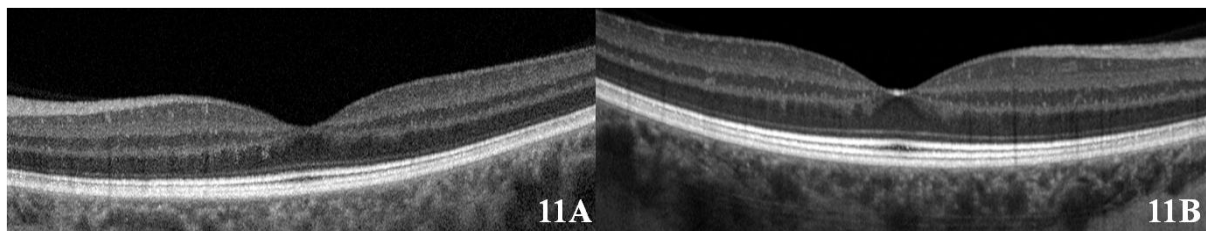


Figura 11. A) SD-OCT do OD mostrando região foveal dentro da normalidade. B) Imagem do OE mostrando região foveal sem alterações.

4.2 Demografia:

A relação mulher/homem foi 5:4. A idade dos pacientes variou de 14 a 50 anos (idade média e idade mediana de 32 anos). A duração média dos sintomas foi 11,7 anos (variou de 3 a 21 anos). Schwannomas vestibulares bilaterais foram detectados em sete pacientes e schwannoma vestibular unilateral em dois pacientes. Um paciente com schwannoma vestibular unilateral tinha múltiplos meningiomas e o outro tinha catarata, meningioma e schwannomas cutâneos.

O atraso global entre o início dos sintomas e diagnóstico de NF2 foi em média 6,7 anos. Dos nove pacientes, cinco tiveram início precoce dos sintomas (< 20 anos de idade), e o atraso entre os primeiros sintomas e o diagnóstico neste grupo de pacientes foi em média 7,8 anos (variou entre 1 e 18 anos). Os sintomas iniciais destes cinco pacientes foram inespecíficos como: convulsão, estrabismo, dor torácica, parestesia de membros inferiores e manchas café com leite. Início tardio dos sintomas (>20 anos de idade) foi observado em quatro dos nove pacientes, e o atraso entre os primeiros sintomas e o diagnóstico foi em média 5,5 anos (variou entre zero e 14 anos) (Tabela 1). Os sintomas iniciais neste grupo de pacientes também foram inespecíficos como: parestesia de membros inferiores, paralisia facial, dor facial e dor cervical.

Tabela 1. Demografia

Paciente N°	Gênero	Duração dos sintomas	Idade na última visita	Atraso no diagnóstico
1	M	3 anos	50 anos	0 anos
2	F	3 anos	33 anos	0 anos
3*	M	20 anos	28 anos	8 anos
4*	M	17 anos	19 anos	15 anos
5*	M	8 anos	14 anos	3 anos
6 **	F	12 anos	37 anos	12 anos
7*	F	16 anos	32 anos	1 anos
8*	F	6 anos	24 anos	1 anos
9 **	F	21 anos	48 anos	14 anos

* Pacientes com início precoce

** Pacientes com schwannoma vestibular unilateral

4.3 Alterações oculares específicas da NF2

Alterações oculares específicas da NF2 foram observadas em sete dos nove pacientes, em todos os cinco pacientes com NF2 de início precoce, e em dois pacientes com NF2 de início tardio. Catarata estava presente em cinco dos nove pacientes (3 com início precoce e 2 com início tardio). A catarata foi visualmente impactante em quatro olhos de três pacientes. Um paciente com NF2 de início precoce tinha descolamento total de retina com aspecto crônico e um hamartoma de retina no olho direito. Membrana epirretiniana foi observada em todos os cinco paciente com NF2 de início precoce; três pacientes tinham MER espessa com características peculiares na SD-OCT e dois pacientes tinham MER tênue com pequenas ondulações da superfície interna da retina. Hamartomas retinianos foram observados em quatro olhos de três pacientes com NF2 de início precoce. Em dois olhos de uma paciente os hamartomas retinianos eram subclínicos, identificados somente através da SD-OCT. Todos os pacientes com MER e/ou hamartomas retinianos tinham NF2 de início precoce. Dois pacientes com NF2 de início tardio tinham alterações retinianas discretas, detectadas somente através da SD-OCT; estas alterações retinianas são pequenas elevações focais da CFNR compatíveis com tufos da CFNR. Estrabismo foi observado em dois pacientes no grupo de NF2 de início precoce. Pacientes com NF2 de início precoce apresentaram maior número de alterações oculares específicas da NF2 (tabela 2).

Tabela 2. Incidência dos achados oculares específicos da NF2

Achado ocular	Todos pacientes com NF2 (n=9)			Início precoce (n= 5)			Início tardio (n=4)		
	Olhos	Pacientes	% de n = 9	Olhos	Pacientes	% de n = 5	Olhos	Pacientes	% de n =4
Catarata	8	5	55.5	6	3	60	2	2	50
MER	7	5	55.5	7	5	100	0	0	0
Hamartoma	4	3	33.3	4	3	60	0	0	0
Estrabismo	2	2	22.2	2	2	40	0	0	0

4.4 Outros achados oftalmológicos

Os achados oftalmológicos não específicos da NF2 foram ceratite de exposição em três pacientes (2 com início precoce e 1 com início tardio), nevus de carúncula em um paciente com início tardio, descolamento de retina em um paciente com início precoce, edema de disco óptico em três olhos de dois pacientes com NF2 de início precoce e atrofia de nervo óptico em um olho de um paciente com NF2 de início precoce.

4.5 Tomografia de coerência óptica

4.5.1 Análise quantitativa

A espessura macular central (CMT) média foi $269 \pm 35 \mu\text{m}$ nos olhos controles e $311 \pm 83 \mu\text{m}$ em todos os olhos de pacientes com NF2. Nos olhos do grupo de início precoce, a CMT média foi $352 \pm 101 \mu\text{m}$. Nos olhos do grupo de início tardio a CMT média foi $268 \pm 17 \mu\text{m}$. O volume macular total (TMV) foi $8.79 \pm 0.18 \text{ mm}^3$ nos olhos controles e $8,66 \pm 0.78 \text{ mm}^3$ em todos os olhos de pacientes com NF2. Nos olhos do grupo de NF2 de início precoce o TMV foi $8,68 \pm 1,12 \text{ mm}^3$ (Tabela 3). Nos olhos do grupo de início tardio o TMV foi $8,64 \pm 0,24 \text{ mm}^3$. O desvio padrão mostra maior variabilidade nas medidas de volume e espessura macular dos olhos do grupo com NF2 de início precoce.

Tabela 3. Achados da SD-OCT em olhos de pacientes com NF2

Pacientes	CMT	TMV	MER chama de vela	MER fina	Elevação CFNR	Hamartoma de retina	RZE	AVM
1- OD	253	8,57	-	-	-	-	-	+
1- OE	251	8,75	-	-	+	-	-	+
2- OD	261	8,32	-	-	+	-	-	+
2- OE	249	8,33	-	-	-	-	-	+
3- OD	RD	RD	DR	DR	DR	+	DR	DR
3- OE	267	7,97	-	+	-	-	-	+
4- OD	CAT	CAT	CAT	CAT	CAT	CAT	CAT	CAT
4- OE	555	9,79	+	-	-	-	-	+
5- OD	443	9,59	+	-	+	-	-	+
5- OE	332	9,19	-	-	-	-	-	+
6- OD	286	8,91	-	-	-	-	-	+
6- OE	284	8,95	-	-	-	-	-	+
7- OD	283	6,35	-	+	-	+	-	+
7- OE	320	8,75	-	+	-	+	-	+
8- OD	364	9,44	+	-	-	-	-	+
8- OE	257	8,41	+	-	-	+	+	+
9- OD	291	8,77	-	-	-	-	-	+
9-OE	275	8,53	-	-	-	-	-	+

CMT, espessura macular central; TMV, volume macular total; CFNR, camada de fibras nervosas da retina; RZE, descontinuidade da zona elipsóide; AVM, adesão vítreomacular; DR, descolamento de retina; e CAT, catarata.

4.5.2 Análise qualitativa

As imagens da SD-OCT revelaram anormalidades retinianas em todos os pacientes com NF2 de início precoce e em dois pacientes com NF2 de início tardio. Os dois pacientes de início tardio e SD-OCT normais possuem schwannoma vestibular unilateral, e provavelmente são mosaicos. Uma MER espessa, densa, com várias camadas e com formato peculiar de chama de vela se estendendo para o vítreo foi observada na região macular de quatro olhos de três pacientes com NF2 de início precoce (Figura 12). Em três olhos com MER em chama de vela havia perda do contorno foveal. Apesar do considerável aumento de espessura e deformação foveal, estas membranas não

comprometeram a acuidade visual dos pacientes, provavelmente porque a zona elipsoide estava preservada em todos os casos. Ondulações da superfície interna da retina com MER discreta foi observada em três olhos de dois pacientes com NF2 de início precoce (Figura 13). Em dois olhos de dois pacientes com NF2 de início tardio e um olho de um paciente do grupo de início precoce, as imagens da SD-OCT revelaram pequenas elevações focais na superfície da retina (Figura 14).

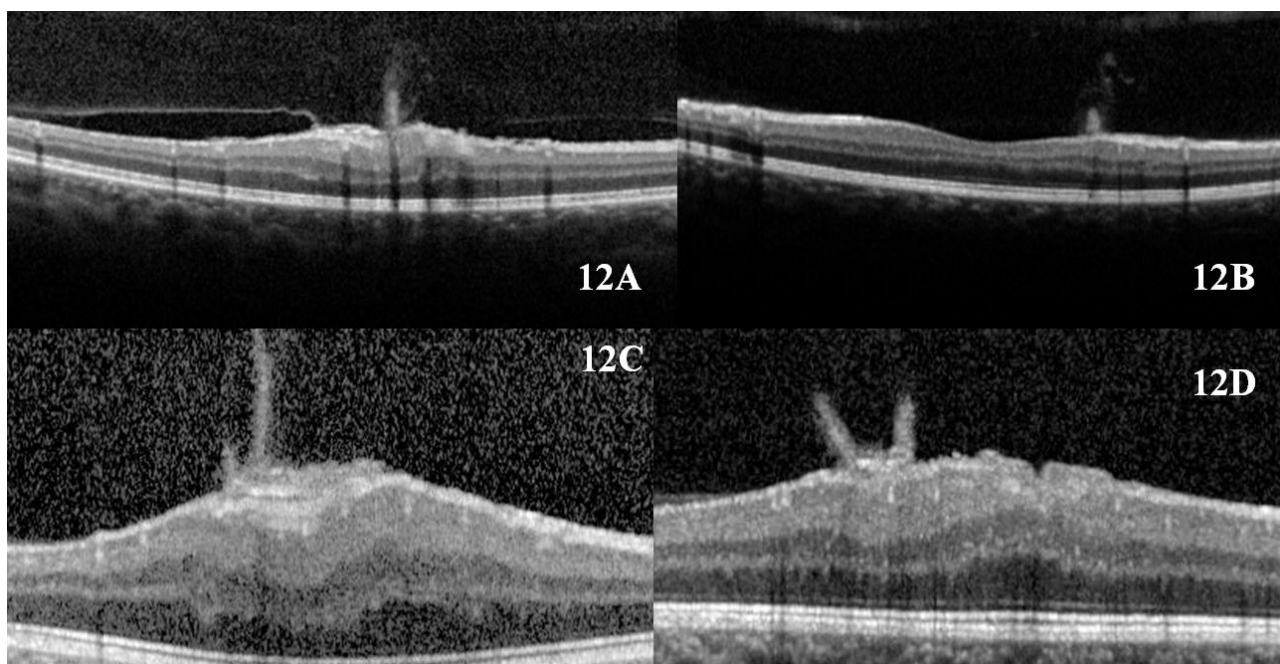


Figura 12 **A)** SD-OCT do olho direito do paciente 8 mostrando uma MER com aparência peculiar de chama de vela estendendo para o vítreo. Observa-se leve desorganização das camadas internas da retina e descolamento parcial do vítreo com AVM. **B)** SD-OCT do olho esquerdo do paciente 8 mostrando MER em forma de chama de vela com preservação da microarquitetura retiniana. **C)** SD-OCT do olho esquerdo do caso 4 mostrando MER em chama de vela, com várias camadas e bordas se estendendo para o vítreo. Existe um notável aumento de espessura retiniana e a zona elipsoide está preservada. **D)** SD-OCT do caso 5 evidenciando MER espessa em forma de chama de vela com bordas estendendo para o vítreo, similar ao caso 4. A zona elipsoide está preservada e existem dobras da superfície interna da retina.

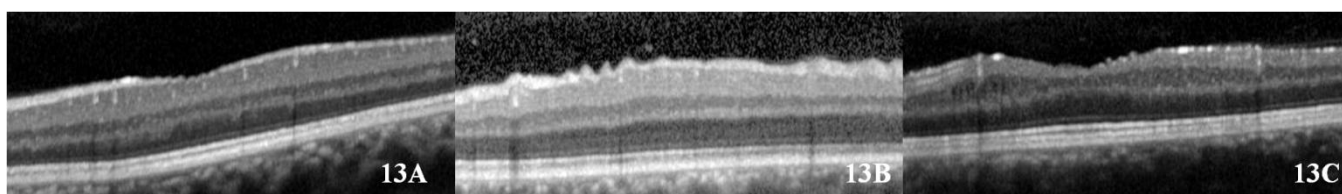


Figura 13 A) SD-OCT do olho esquerdo do paciente 3 mostrando ondulações finas da superfície interna da retina, com preservação da microarquitetura da retina e MER discreta. B) SD-OCT do olho esquerdo do paciente 7 mostrando ondulações espiculadas da superfície interna da retina com MER pouco evidente. C) SD-OCT do olho direito do paciente 7 mostrando ondulações finas da superfície interna da retina, semelhante ao caso 3.

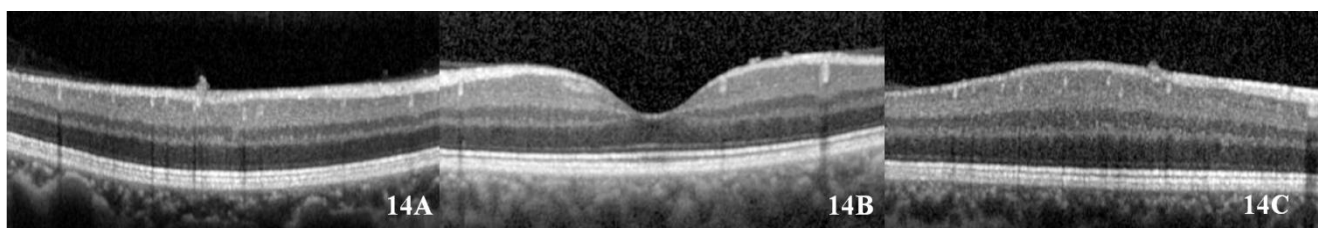


Figura 14. A) SD-OCT do caso 2 mostrando ruptura da MLI com elevação focal da CFNR e preservação da microarquitetura da retina. B) SD-OCT do caso 1 mostrando pequenas elevações focais da CFNR na fóvea do olho esquerdo. O contorno foveal e zona elipsoide estão preservados. C) SD-OCT do caso 5 mostrando pequena elevação focal da CFNR semelhante aos casos 1 e 2.

A SD-OCT de quatro hamartomas de retina em quatro olhos revelaram tumores com aspectos diferentes. Nos dois olhos de uma mesma paciente, os tumores continham uma massa hiperrefletiva e translúcida com clara delimitação das camadas externas da retina e do epitélio pigmentar da retina. Estes tumores endofíticos parecem estar confinados às camadas ganglionar e de fibras nervosas da retina. (Figura 15A e 15B). Dois hamartomas em outros dois pacientes estavam associados à MER na sua superfície e mostravam desorganização de múltiplas camadas da retina e interrupção da zona elipsoide (Figura 15C e 15D). A zona elipsoide estava preservada na mácula em todos os olhos, AVM estava presente em todos os olhos e nenhum olho apresentou edema macular cistóide (Tabela 3). É interessante notar que a maioria dos achados estava presente em apenas um olho de cada paciente; as exceções foram os pacientes 7 e 8. No primeiro paciente observamos hamartomas de retina subclínicos bilaterais com membrana epirretiniana discreta e no segundo paciente encontramos MER em forma de chama de vela bilateral.

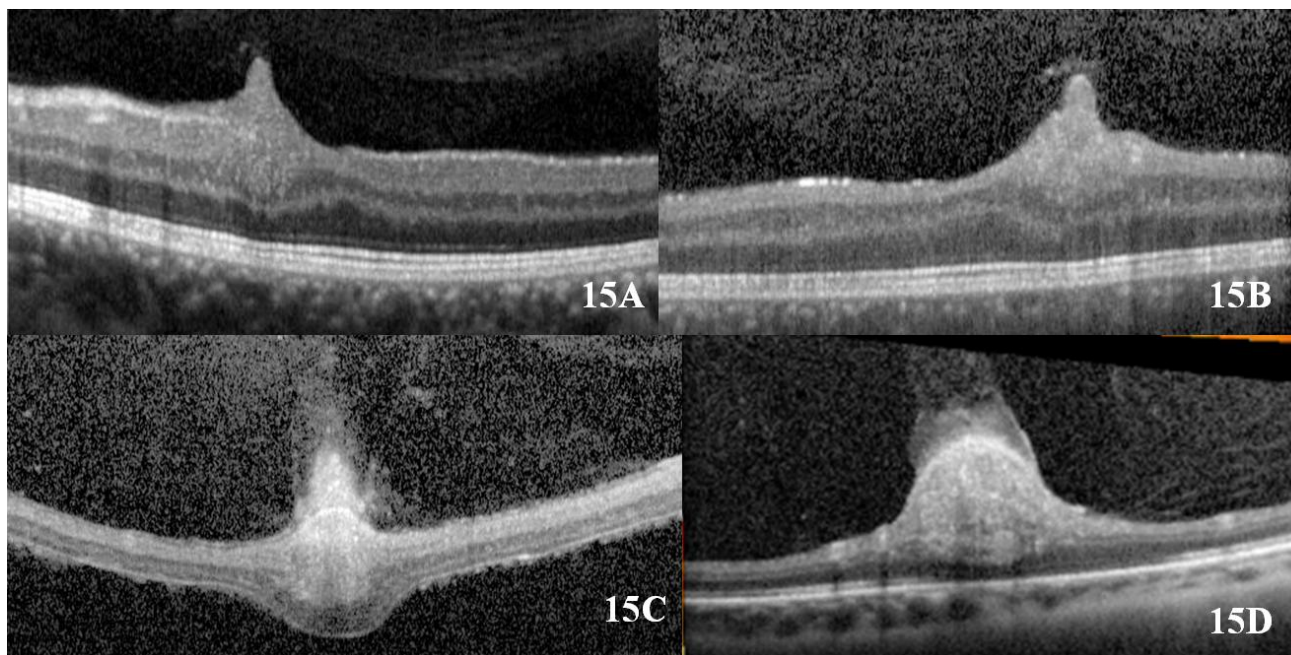


Figura 15. **A)** SD-OCT do olho esquerdo do caso 7, mostrando hamartoma de retina envolvendo a camada ganglionar e CFNR. As camadas externas e a zona elipsoide estão preservadas. **B)** SD-OCT do olho direito do paciente 7 mostrando hamartoma de retina semelhante ao tumor do olho contralateral. **C)** SD-OCT de hamartoma de retina com MER na sua superfície, associado à descolamento de retina no paciente 3. **D)** SD-OCT do olho esquerdo do paciente 8, mostrando hamartoma de retina com desorganização das camadas internas e externas da retina, associado à MER e ao apagamento da zona elipsoide.

5. DISCUSSÃO

NF2 é uma doença rara com potencial para crescimento imprevisível de tumores por toda a vida. O diagnóstico precoce e seguimento abrangente são desafiadores. A maioria dos achados oftalmológicos na NF2 provavelmente é congênita, mas pode se tornar sintomática com o tempo (^{15,13}). Os achados oculares específicos da NF2 geralmente aparecem antes dos sintomas neurológicos e da perda auditiva; portanto são extremamente úteis no diagnóstico precoce, permitindo melhor planejamento terapêutico em pacientes jovens com NF2 (^{23, 24,25}).

Este estudo é a maior série de casos de olhos de pacientes com NF2 avaliados com SD-OCT publicados até o momento. A SD-OCT revelou anormalidade retinianas em sete de nove pacientes com NF2. Todos os pacientes que apresentaram alterações retinianas na SD-OCT têm schwannomas vestibulares bilaterais. É possível que os dois pacientes com schwannoma vestibular unilateral e sem alterações retinianas sejam mosaicos, o que ocorre em cerca de 25% dos pacientes com NF2 (^{13,14}). Achados comuns entre os nossos pacientes foram MER em forma de chama de vela, ondulações da superfície interna da retina com MER fina, elevações focais da CFNR e hamartomas de retina. Em dois pacientes os tumores eram hamartomas subclínicos, detectados somente através da SD-OCT. O aspecto da MER em chama de vela observado na SD-OCT em quatro olhos de três pacientes com início precoce da NF2 foi suficientemente distinto para caracterizar um padrão. Scheffler et col. descreveram as características tomografias de uma MER peculiar em três pacientes com fenótipo grave da NF2. A MER descrita por Scheffler era espessa, com bordas encaracoladas se estendendo para a interface vitreoretiniana. Em um dos casos descritos, o achado da MER com características peculiares através da OCT foi o principal fator para estabeleceram o diagnóstico de NF2.

McLaughlin et col. descreveram os achados oculares histopatológicos de uma mulher de 32 anos que morreu de complicações da NF2. Eles encontraram uma MER fina no olho direito, constituída por células fusiformes e cubóides, compatíveis com origem glial. No olho esquerdo, eles encontraram uma MER

espessa constituída por fileiras de células cubóides, compatíveis com origem astrocítica e de células de Müller ⁽²⁶⁾. Han et col. descreveram as características histopatológicas de uma MER que foi cirurgicamente removida em uma criança de 2 anos de idade com NF2. Eles acharam uma membrana altamente celular com mais de 4 camadas de células de origem indeterminada e especularam que a MER associada a NF2 é de origem hamartomatososa ⁽²⁷⁾. Chan et col. descreveram os achados histopatológicos e imunohistoquímica de sete olhos de pacientes com NF2. Eles encontram MER e hamartoma de retina em todos os olhos. Eles também encontraram tufos de retina surgindo da CFNR em quatro olhos de três pacientes ⁽²⁸⁾. As imagens de alguns de nossos pacientes são notavelmente semelhantes aos tufos da CFNR encontrados nos cortes histopatológicos de olhos de pacientes com NF2 descritos previamente por Chan. Até onde sabemos, esta é a primeira descrição das características tomográficas de tais lesões.

Membranas epirretinianas associadas à NF2 podem estar diretamente relacionadas às células de Müller displásicas. As células de Muller são o principal elemento glial da retina. Elas promovem o suporte mecânico para a retina e produzem o material da membrana basal que forma a MLI. Modelos experimentais de culturas da retina neurossensorial sugerem que as células de Müller podem contribuir para o desenvolvimento de uma membrana celular em casos de ruptura da MLI ⁽²⁹⁾. As células de Müller que perderam o alelo NF2 selvagem, contendo junções aderentes anormais, podem não serem capazes de alongar e estabelecer polaridade radial, levando ao acúmulo epirretiniano ⁽²⁷⁾. As células de Müller, assim como os outros tipos de células afetados na NF2, são células gliais com características epiteliais, sugerindo que este grupo de células gliais é particularmente sensível à perda do gene NF2. Os hamartomas associados à NF2 resultam de mutações da proteína do citoesqueleto codificada no braço longo do cromossomo 22, que age como supressor tumoral ⁽³⁰⁾. Foi sugerido que as MER e os hamartomas associados a NF2 representam aspectos diferentes do mesmo processo patológico ⁽²⁸⁾. É provável que os tufos de retina e as ondulações da superfície interna da retina encontrados em alguns dos nossos pacientes também estejam relacionados às células de Müller displásicas.

Deve-se notar que a SD-OCT é mais bem tolerada por adultos e crianças em relação ao exame de fundo de olho usual. Membranas epirretinianas e hamartomas

subclínicos que são evidentes na SD-OCT podem ser difíceis de identificar no exame de fundo de olho (³¹). Portanto, acreditamos que a SD-OCT pode ser muito útil na avaliação de pacientes com suspeita de NF2 e NF2 confirmada.

7. CONCLUSÃO

Nosso estudo mostrou que a SD-OCT evidenciou alterações retinianas na maioria dos pacientes com NF2 e é uma ferramenta valiosa para avaliar estes pacientes. OCT é um exame não invasivo e sem contato ocular que é facilmente realizado e bem tolerado por pacientes com NF2, incluindo crianças e pacientes com condições debilitantes. Membranas epirretinianas na NF2 possuem características únicas que as diferenciam de MER idiopáticas e MER associadas a outras doenças. A detecção desta MER peculiar em um paciente jovem é muito sugestiva de NF2. Os critérios diagnósticos podem estar ausentes na apresentação clínica inicial em crianças, e esta pode ser a principal razão para o atraso no diagnóstico no grupo com NF2 de início precoce. Membrana epirretiniana em forma de chama de vela parece ser específica da NF2 e deve-se considerar sua inclusão nos critérios diagnósticos da doença.

8. Referências Bibliográficas:

1. NIH conference statement. Neurofibromatosis 1 (von Recklinghausen disease) and neurofibromatosis 2 (bilateral acoustic neurofibromatosis). *Ann Intern Med* 1990; 113: 39-52.
2. Seizinger BR, Rouleau GA, Ozelius LJ et al. Genetic Linkage of von Recklinghausen neurofibromatosis to the nerve growth factor receptor gene. *Cell* 1987; 49: 589-594.
3. Roleau G, Seizinger BR, Ozelius LG, et al. Genetic Linkage analysis of bilateral acoustic neurofibromatosis to a DNA marker on chromosome 22. *Nature* 1987; 329:246-248.
4. Cooper J, Giancotti FG. Molecular insights into NF2/Merlin tumor suppressor function. *FEBS Lett* 2014; (16): 2743-2752.
5. Rodrigues LO, Batista PB, Goloni-Bertollo, et al. Neurofibromatoses: part 1 - diagnosis and differential diagnosis. *Arq Neuropsiquiatr.* 2014 Mar; 72 (3): 241-50.
6. Evans DGR. Neurofibromatosis type 2 (NF2): A clinical and molecular review. *Orphanet J Rare Dis* 2009; (4): 16.
7. Evans DG, Huson SM, Donnai D, et al. A clinical study of type 2 neurofibromatosis. *Q J Med.* 1992 Aug; 84 (304): 603-18.
8. Evans DG, Howard E, Giblin C, et al. Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service. *Am J Med Genet* 2010 Feb; 152A (2): 327-32.
9. Antinheimo J, Sankila R, Carpén O, Pukkala E, Sainio M, Jääskeläinen J. Population-based analysis of sporadic and type 2 neurofibromatosis-associated meningiomas and schwannomas. *Neurology.* 2000 Jan 11; 54 (1): 71-6.
10. Parry DM, Eldridge R, Kaiser-Kupfer MI et al. Neurofibromatosis 2 (NF): clinical characteristics of 63 affected individual and clinical evidence for heterogeneity. *Am J Med Genet* 1994; 52: 450-461.
11. Eldridge R, Parry DM, Kaiser-Kupfer MI. Neurofibromatosis 2: clinical heterogeneity and natural history in 39 individual in 9 families and 16 sporadic cases. *Am J Hum Genet Suppl* 1991; 49: A676.
12. Gardner WJ, Frazier CH. Bilateral acoustic neurofibromatosis: a clinical study and field survey of a family of five generations with bilateral deafness in thirty-eight members. *Arch Neurol Psychiatry* 1930; 23: 266-302.
13. Kluwe L, Mautner V, Heinrich B, et al. Molecular study of frequency of mosaicism in neurofibromatosis 2 patients with bilateral vestibular schwannomas. *J Med Genet* 2003; 40: 109-114.
14. Kluwe L, Mautner VF. Mosaicism in sporadic neurofibromatosis 2 patients. *Hum Mol genet* 1998; 7: 2051-2055.
15. Kaye LD, Rothner AD, Beauchamp GR, Meyers SM, Estes ML. Ocular findings associated with neurofibromatosis type II. *Ophthalmology.* 1992; 99 (9): 1424-9.
16. Bosch MM, Boltshauser E, Harpes P, Landau K. Ophthalmologic findings and a long-term course in patients with neurofibromatosis type 2. *Am J Ophthalmol* 2006;141 (6): 1068-1077.
17. Feucht M, Griffiths B, Niemüller I, Haase W, Richard G, Mautner VF. Neurofibromatosis 2 leads to higher incidence of strabismological and neuro-ophthalmological disorders. *Acta Ophthalmol* 2008; 86 (8): 882-886.

18. Landau K, Yasargil GM. Ocular fundus in neurofibromatosis type 2. *Br J Ophthalmol* 1993; 77: 646-649.
19. Meyers SM, Gutman FA, Kaye LD, Rothner AD. Retinal changes associated with neurofibromatosis 2. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1995; 93: 245- 257.
20. Feutch M, Kluwe Lan, Mautner V, Richard G. Correlation of nonsense and frameshift mutations with severity of retinal abnormalities in neurofibromatosis 2. *Arch Ophthalmol* 2008; 126 (10): 1376-1380
21. Sisk RA, Berrocal AM, Scheffler AC, Dubovy SR, Bauer MS. Epirretinal membranes indicate a severe phenotype of neurofibromatosis type 2. *Retina* 2010; 30: 51-58.
22. Scheffler AC, Dubovy SR, Berrocal AM. Optical coherence tomography characteristics of epiretinal membranes in neurofibromatosis 2. *Ophthalmic Surg Lasers imaging* 2008; 39: 73-77.
23. Parry DM, MacCollin MM, Kaiser-Kupfer et al. Germ-Line Mutations in the Neurofibromatosis 2 Gene: Correlations with Disease Severity and Retinal Abnormalities. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 529-539.
24. Evans DGR, Birch JM, Ramsden RT. Paediatric presentation of type 2 neurofibromatosis. *Arch Dis Child.* 1999; 81 (6): 496-499.
25. Parry A, Giannini C, Raghavan R et al. Aggressive phenotypic and genotypic features in pediatric and NF2-associated meningiomas: a clinicopathologic study of 53 cases. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001; 60: 994-1003.
26. McLaughlin ME, Pepin SM, MacCollin MM, Choopong P, Lessell S. Ocular Pathologic Findings of Neurofibromatosis Type 2. *Arch Ophthalmol* 2007; 125: 389-394.
27. Han DP¹, Chin M, Simons KB, Albert DM. Surgical removal of an atypical macular epiretinal membrane in neurofibromatosis type 2: clinicopathologic correlation and visual outcome. *Arch Ophthalmol.* 2012; 130 (10): 1337-9.
28. Chan C, Koch CA, Kaiser-Kupfer MI, et al. Loss of heterozygosity for the NF gene in retinal and optic nerve lesions of patients with neurofibromatosis 2. *J Pathol* 2002; 198: 14-20.
29. Song BJ¹, Ko MK, Choe JK. Ultrastructural change of the Müller cell in the culture of sensory retina. *Korean J Ophthalmol.* 1995; 9 (2): 84-88.
30. Schachat AP, Shields JA, Fine SL, et al. Combined hamartomas of the retina and retinal pigment epithelium. *Ophthalmology.* 1984; 91 (12): 1609-15.
31. Shields CL¹, Mashayekhi A, Luo CK, Materin MA, Shields JA. Optical coherence tomography in children: analysis of 44 eyes with intraocular tumors and simulating conditions. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2004; 41 (6): 338-44.