



## GRAU EN ÒPTICA I OPTOMETRIA

### TREBALL FINAL DE GRAU

---

# GLIOMA DE VIA ÒPTICA EN NF-1

**SÍLVIA GENESCÀ PUJOLS**

DIRECTOR: CARLOS FRESNO CAÑADA  
DEPARTAMENT: 731-OO

DATA DE LECTURA



## GRAU EN ÒPTICA I OPTOMETRIA

El Sr./Sra. Carlos Fresno Cañada, com a director/a del treball

CERTIFICA

Que el Sr./Sra Sílvia Genescà Pujols ha realitzat sota la seva supervisió el treball GLIOMA DE VIA ÒPTICA EN NF-1 que es recull en aquesta memòria per optar al títol de grau en Òptica i Optometria.

I per a què consti, signo/em aquest certificat.

Sr/Sra. Carlos Fresno Cañada  
Director/a del treball

Terrassa, 22 de juny de 2020



## GRAU EN ÒPTICA I OPTOMETRIA

# GLIOMA EN LA VIA ÒPTICA EN NF-1

### RESUM

La neurofibromatosi tipus 1 és la patologia neurocutània més freqüent, afecta 1 de cada 2500-3000 persones. És causada per una alteració genètica que afavoreix l'aparició de neurofibromes en el sistema nerviós.

El glioma en la via òptica és la complicació oftàlmica més freqüent en la neurofibromatosi tipus 1. Es realitzen cribratges per a la seva detecció en els pacients més joves, ja que són els més vulnerables. Hi ha molta controvèrsia sobre com s'han de realitzar aquests cribratges. Acostumen a incloure examen d'agudesesa visual, visió del color, cover test, motilitat ocular, avaluació de la reacció pupil·lar a la llum, camp visual, biomicroscòpia i oftalmoscòpia. Aproximadament la meitat dels pacients presenten símptomes que es poden detectar en l'anamnesi. La tomografia de coherència òptica pot aportar valors indicadors de la presència d'un glioma. La ressonància magnètica, en general, es reserva per la confirmació del diagnòstic donat que requereix anestèsia general en els nens.

L'edat en la qual apareix el glioma, el sexe del pacient i la localització del tumor ajuden a realitzar un pronòstic encara que hi ha molta variabilitat.

Un cop detectat, la majoria de pacients només requereixen de seguiment. El tractament més utilitzat és la quimioteràpia, la cirurgia es reserva per casos concrets i la radioteràpia està en desús. Actualment, s'estan estudiant nous tractaments.



## GRAU EN OPTICA I OPTOMETRIA

# GLIOMA EN LA VIA ÓPTICA EN NF-1

### RESUMEN

La neurofibromatosis tipo 1 es la patología neurocutánea más frecuente, afecta 1 de cada 2500-3000 personas. Está causada por una alteración genética que favorece la aparición de neurofibromas en el sistema nervioso.

El glioma óptico es la complicación oftálmica más frecuente en la neurofibromatosis tipos 1. Se realizan cribajes para la detección en los pacientes más jóvenes, puesto que son los más vulnerables. Normalmente, incluyen examen de agudeza visual, visión del color, cover test, motilidad ocular, evaluación de la reacción pupilar a la luz, campo visual, biomicroscopia y oftalmoscopia. Aproximadamente, la mitad de los pacientes presentan síntomas que se pueden apreciar en la anamnesis. La tomografía de coherencia óptica puede aportar valores indicativos de la presencia de un glioma. En general, la resonancia magnética se reserva para la confirmación del diagnóstico, ya que requiere de anestesia general en edades pediátricas.

La edad en la que aparece el glioma, el sexo del paciente y la localización del tumor son factores a tener en cuenta al hacer el pronóstico, pero hay mucha variabilidad.

Una vez detectado, la mayoría de pacientes solamente requiere de seguimiento. El tratamiento más utilizado es la quimioterapia, la cirugía se reserva para casos concretos y la radioterapia está en desuso. Actualmente, se están estudiando nuevos tratamientos.



## GRAU EN ÒPTICA I OPTOMETRIA

# OPTIC PATHWAY GLIOMA IN NF-1

### ABSTRACT

Neurofibromatosis type 1 is the most common of the neurocutaneous syndromes, affecting 1 in 2500-3000 people. It is caused by a defect in a single gene whose major feature is the occurrence of neurofibromas in the nervous system.

Optic pathway glioma is the most frequently reported ophthalmic complication of neurofibromatosis type 1. Systemic screening is recommended in childhood because gliomas evolve most frequently in paediatric patients. The screening protocol is still controversial. It should include measurements of visual acuity, colour vision testing, cover test, ocular motility, assessments of pupils, visual field, biomicroscopy and fundi. The anamnesis can be useful because approximately half of the optic pathway gliomas are symptomatic. Some values of the optical coherence tomography can be altered by the presence of a glioma. The magnetic resonance imaging is not recommended for a routine screening because of the anaesthesia.

Tumour location, sex and age of the patient are useful to make a prognostic, but there is a lot of variability.

After the diagnostic, the majority of patients only need medical examinations. Chemotherapy is the first-line treatment for gliomas, surgical intervention is reserved for specific cases and radiotherapy has fallen into disuse. Nowadays, research is underway to find alternative treatments.

## **AGRAÏMENTS**

A l'hora de realitzar aquest treball tenia tres objectius personals: adquirir nous coneixements, aplicar els continguts apresos durant el grau i gaudir del treball. Ara, estic contenta perquè penso que he aconseguit complir-los tots.

Tot això, ha sigut possible gràcies al meu tutor, Carlos Fresno, que m'ha ofert la possibilitat de descobrir una patologia com és el glioma en la via òptica en NF-1 i que m'ha guiat durant la realització del treball. Vull agrair-li especialment que mai m'hagi posat obstacles en les meves propostes i que m'hagi animat sempre en la realització del treball inclús quan cometia errors.

Aquest treball suposa la fi d'una etapa, per això, també vull agrair a totes les persones que n'han format part. Especialment a la meva família que sempre ha estat allà per animar-me a continuar.

# ÍNDEX

1.	INTRODUCCIÓ .....	1
2.	NEUROFIBROMATOSI TIPUS 1 (NF1) .....	2
3.	GLIOMA EN LA VIA ÒPTICA (OPG – Optic pathway tumor) .....	5
4.	NEUROFIBROMES PLEXIFORMES.....	7
5.	CLASSIFICACIÓ DELS OPG SEGONS LOCALITZACIÓ .....	9
5.1.	NERVI ÒPTIC .....	9
5.2.	QUIASMA ÒPTIC .....	10
5.3.	TRACTE ÒPTIC.....	10
5.4.	NUCLI GENICULAT LATERAL.....	11
5.5.	RADIACIONS ÒPTIQUES .....	12
5.6.	CÒRTEX VISUAL PRIMARI.....	12
6.	PROVES PER LA DETECCIÓ I CONTROL DE GLIOMES EN LA VIA ÒPTICA .....	14
6.1.	ANAMNESI.....	14
6.2.	AGUDESIA VISUAL .....	15
6.3.	VISIÓ DEL COLOR .....	19
6.4.	POTENCIALS EVOCATS VISUALS (PEV) .....	19
6.5.	CAMP VISUAL .....	20
6.6.	OCT.....	21
6.7.	RESSONÀNCIA MAGNÈTICA.....	23
7.	RUTINES D'EXAMEN UTILITZADES EN DIFERENTS CENTRES SANITARIS PER LA DETECCIÓ D'OPG ASSOCIAT A NF1.....	25
8.	PROPOSTA DE RUTINA D'EXAMEN PER LA DETECCIÓ I CONTROL D'OPG ASSOCIAT A NF1	29
9.	PRONÒSTIC DE L'OPG ASSOCIAT A NF1.....	33
10.	TRACTAMENT DE L'OPG ASSOCIAT A NF1 .....	35
10.1.	QUIMIOTERÀPIA.....	35
10.2.	RADIOTERÀPIA.....	36
10.3.	CIRURGIA.....	37
10.4.	NOUS TRACTAMENTS .....	37
11.	CONCLUSIONS .....	40
12.	REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES .....	44

# 1. INTRODUCCIÓ

El concepte de neurofibromatosi engloba un grup de patologies hereditàries caracteritzades per l'aparició de tumors en el sistema nerviós central i perifèric. La neurofibromatosi té tres formes: neurofibromatosi tipus 1 (NF1), neurofibromatosi tipus 2 (NF2) i schwannomatosi. La NF1 és la més freqüent de les tres amb diferència, seguida de la NF2 i la schwannomatosi. Es diferencien per l'alteració genètica, les manifestacions clíniques, el tractament i la mobilitat.

El glioma en la via òptica és una de les principals complicacions oftalmològiques de la neurofibromatosi tipus 1. Aquest treball es basa en una recerca bibliografia del glioma en la via òptica en NF1 fent una breu introducció a la neurofibromatosi tipus 1 per seguir amb l'explicació de les principals característiques del glioma en la via òptica, la gestió que es fa dels pacients en els cribratges visuals per a la seva detecció, els principals exàmens utilitzats i que poden mostrar alteracions davant la presència d'un OPG, el pronòstic d'aquesta patologia i les possibilitats quant a tractament.



## 2. NEUROFIBROMATOSI TIPUS 1 (NF1)

La neurofibromatosis tipus 1 és la patologia neurocutània més freqüent, afecta aproximadament a 1 de cada 2500-3000 persones.<sup>1</sup> Va ser descrita per primera vegada l'any 1882 per Von Recklinghausen.<sup>2</sup> Es caracteritza per l'aparició de petits tumors benignes que apareixen en el sistema nerviós, anomenats neurofibromes. A més dels neurofibromes, les persones afectades per neurofibromatosis tipus 1 poden tenir altres manifestacions clíniques com tumors malignes de tipus nerviós, displàsia en el teixit ossi i problemes cognitius.

La neurofibromatosis tipus 1 és una patologia hereditària de transmissió autosòmica dominant. És causada per una mutació del gen NF-1 en el cromosoma 17 que dona lloc a una anomalia en la proteïna neurofibromina. La neurofibromina es troba en diversos tipus de cèl·lules com les cèl·lules de Schwann i les cèl·lules glials. Aquesta proteïna està implicada en el creixement cel·lular, el fet que estigui alterada per una anomalia genètica pot causar una variació del cicle cel·lular, i es creu que aquesta és la causa de que el cos tingui certa tendència a generar tumors tant benignes com malignes.

El diagnòstic de la neurofibromatosis tipus 1 es fa a partir d'un examen genètic i/o segons criteri mèdic. El gen NF-1 està format per una cadena molt llarga, hi ha diverses possibles mutacions que causen neurofibromatosis tipus 1. Tot això, dificulta el seu estudi a l'hora de fer una prova genètica per la detecció de la patologia. Per tal d'agilitzar el diagnòstic dels pacients, si la persona presenta dos o més dels criteris establerts pel *National Institute of Health Consensus Development Conference* al 1988,<sup>2-4</sup> el pacient pot ser diagnosticat de neurofibromatosis tipus 1 encara que no tingui un examen genètic que ho corrobori. Els criteris del *National Institute of Health Consensus Development Conference* són els següents:

- 6 o més taques cutànies sense relleu de color marro clar (taques de cafè amb llet) més grans o iguals de 5 mm abans de la pubertat i de 15 mm un cop passada la pubertat. Aquestes taques solen aparèixer els dos primers anys de vida i estant presents en més d'un 95% dels casos.<sup>4</sup>
- Pigues en les axil·les i/o a les engonals, també anomenat signe de Cowden. Normalment apareixen entre els 3 i els 5 anys i són molt característiques de la neurofibromatosis tipus 1 (81% dels pacients).<sup>4</sup>
- 2 o més neurofibromes (solen aparèixer després de la pubertat) o bé 1 neurofibroma plexiforme que pot ser congènit.
- Glioma en la via òptica, el pateixen entre un 5 i un 25% dels pacients amb neurofibromatosis tipus 1.<sup>4</sup> És la manifestació més freqüent a nivell orbital i intracranial de la patologia.

- Displàsia orbital o ossos llargs més prims de la normalitat: són deformacions congènites. En el cas de l'orbital sol anar associada a un neurofibroma plexiforme en el nervi trigemin (V parell cranial).
- 2 o més nòduls de Lisch: es tracta d'hamartomes melanocítics de l'iris, és a dir, petites malformacions d'aspecte tumoral formades per agrupacions irregulars de cèl·lules en forma de fus. Estan presents en un 5% dels pacients menors de 3 anys, en un 55% en nens de 5-6 anys i gairebé en tots els pacients amb neurofibromatosi tipus 1 quan són adults.<sup>4</sup> De forma que la presència d'aquests nòduls no està relacionada en la gravetat del pacient, sinó amb l'edat d'aquest. Són més freqüents en la part inferior de l'iris i es poden observar amb biomicroscòpia tal com s'observa en la Il·lustració 1. Aquests hamartomes no suposen un problema mèdic ni afecten a la visió del pacient, tot i això, és important detectar-los perquè es tracta d'una característica pròpia de la malaltia, que apareix a la infància i són un factor clau a l'hora de fer el diagnòstic.



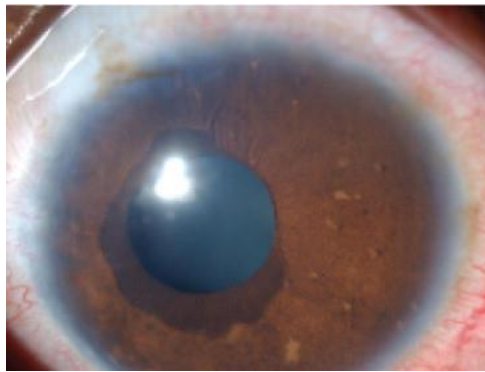
*Il·lustració 1: Nòduls de Lisch*

*Font: Ophthalmic manifestations in neurofibromatosis type 1 per Michael Kinori, Nickisa Hodgson i Janice Lasky Zeid.<sup>4</sup>*

- Familiar de primer grau amb neurofibromatosi tipus 1: aproximadament el 50% dels casos són causats per una mutació esporàdica.<sup>4</sup>

Als 5 anys, gairebé tots els pacients amb neurofibromatosi tipus 1 presenten signes i símptomes indicadors de la patologia. Donat que la prova genètica és complexa de realitzar i les manifestacions de la malaltia ja solen estar presents en la infància, normalment el diagnòstic es fa per criteri mèdic i la prova genètica es sol utilitzar en casos especials o bé en el cas que es vulgui tenir descendència.

Una altra alteració visual que tenen més risc de patir les persones amb neurofibromatosi tipus 1, és el glaucoma. Tot i això, no és gaire freqüent, ho pateixen entre un 1 i un 2% de les persones afectades amb aquesta patologia. Aquest percentatge augmenta fins al 23% si només es té en compte els pacients amb afectacions orbitofacials de la malaltia (Il·lustració 2).<sup>4</sup> En la majoria dels casos, el glaucoma està associat a un neuroma plexiforme homolateral de la parpella superior i en aquests casos, el pacient freqüentment desenvolupa buftàlmia secundària al glaucoma unilateral, aquest fenomen és conegut com la síndrome de François. En pacients que pateixen d'aquesta síndrome és necessària la cirurgia i el pronòstic visual és bastant pobre.



*Il·lustració 2: Pacient amb afectació orbitofacial de NF1 amb ectropi ipsolateral a la úvea i glaucoma.*

*Font: Glaucoma and Globe Enlargement Associated with Neurofibromatosis Type 1 per Morales J., Imtiaz A. Chaudhry, Thomas M. Bosley.<sup>5</sup>*

A més, també s'han descrit alteracions en la coroides, concretament s'ha observat que el 82% dels pacients amb neurofibromatosi tipus 1 tenen nòduls a la coroides i el 71% ja els presenten quan tenen 12 anys.<sup>4</sup> Això fa que les angiografies puguin sortir alterades i es poden observar també en una OCT. Antigament, només es podia observar aquestes alteracions amb una angiografia, però és una prova invasiva en edat pediàtrica donat que requereix anestèsia general. Per aquest motiu, es desconeixia la quantitat de pacients amb neurofibromatosi tipus 1 que patien aquesta alteració a la coroides. Actualment, s'ha vist que és un percentatge elevat i donat que és fàcil de detectar, inclús s'ha valorat si incloure aquestes alteracions com a un dels criteris de diagnòstic.

Pel que fa a l'error refractiu, s'ha vist que tenen més possibilitats de tenir miopia en comparació amb una persona sana. No obstant això, no s'ha observat una alta prevalença de miopies elevades, ni hipermetropies ni astigmatismes.

### **3. GLIOMA EN LA VIA ÒPTICA (OPG - Optic pathway tumor)**

Glioma és un terme que s'utilitza per descriure de forma genèrica un grup de tumors que es formen a partir de diverses cèl·lules que estan presents en el teixit intersticial del cervell, la medul·la, la hipòfisi i la retina.

Els pacients amb neurofibromatosi tipus 1 tenen certa predisposició a generar gliomes, sobretot en la via òptica i el tronc encefàlic. Un glioma en la via òptica per neurofibromatosi tipus 1, pot aparèixer en qualsevol de les parts que formen la via visual. Això vol dir que pot estar present en el nervi òptic, en el quiasme òptic, en el tracte òptic o en l'hipotàlem i segons la zona afectada, el pacient presentà signes i símptomes una mica diferents. L'Organització Mundial de la Salut ha classificat l'OPG com a astrocitoma de grau 1 o astrocitoma pilocític. Histològicament, l'OPG és exactament igual als astrocitomes pilocítics que presenten els nens amb neurofibromatosi tipus 1 en altres parts del cervell.

Els astrocitomes pilocítics representen un 15% de tots els tumors cerebrals. Es tracta del tumor cerebral primari més freqüent en l'edat compresa entre 5 i 14 anys i el segon més freqüent fins als 4 anys i dels 15 als 19 anys.<sup>6</sup> El risc és més alt durant l'època de creixement i la incidència disminueix en funció de l'edat. Es tracta d'un tumor que presenta una taxa de creixement baixa, que tendeix a estabilitzar-se i inclús pot resoldre de forma espontània. Tot i que en alguns casos el tumor es pot tornar maligne, és poc freqüent. Els símptomes causats per astrocitomes pilocítics són poc específics, en alguns poden causar augment de la pressió intracranial donant lloc a cefalees i macrocefàlia, és a dir, una deformació del cap que fa que augmenti el volum d'aquest amb magnituds per sobre de l'estipulat per l'edat. Depenent del cas el pacient pot requerir d'una cirurgia, radioteràpia o simplement observació. Tot i això, l'índex de supervivència als 10 anys és bastant elevat, està per sobre del 90% en pacients pediàtrics, aquest percentatge pot variar una mica en funció de l'edat dels pacients i de la zona afectada<sup>6</sup>. Normalment, la mort es produeix per complicacions vasculares, tot i que també pot estar produïda per la toxicitat de la quimioteràpia<sup>7</sup>.

Encara que els gliomes en la vis òptica poden estar presents en persones sense NF1 i histològicament són similars, s'ha vist que hi ha característiques una mica diferents entre un grup i l'altre. Els OPGs en pacients amb NF1 acostumen a localitzar-se en el nervi òptic i en el quiasma òptic i rarament afecten les radiacions òptiques<sup>8</sup>. En canvi, en persones sense NF1 solen presentar el glioma en el quiasma òptic i tendeix a expandir-se al llarg de via visual, a més solen tenir un comportament més agressiu i diferent recció

davant el tractament amb un pronòstic visual més dolent a llarg termini<sup>8</sup>. Menys d'un 50% dels pacients amb OPG associat a NF1 mostren un deteriorament visual, en canvi el 75% de OPGs esporàdics presenten un deteriorament visual<sup>7,9</sup>.

Existeix bastanta controvèrsia respecte al percentatge de pacients amb neurofibromatosi tipus 1 que presenten OPG al llarg de la seva vida. El que sí s'ha observat, és que els nens són més vulnerables davant l'OPG, sobretot abans dels 8-9 anys. De fet, la majoria d'OPGs es diagnostiquen abans dels 6 anys. Aproximadament, el percentatge de nens amb neurofibromatosi tipus 1 que presenten OPG és entre un 15 i 20%, dels quals només un 30-50% presenten símptomes causats pel glioma.<sup>4</sup> La localització del glioma és un dels punts claus davant la presència de símptomes i signes, alguns d'aquests poden ser proptosis unilateral, disminució de l'AV, alteracions del camp visual, estrabisme, defecte pupil·lar aferent relatiu, papil·ledema i/o atròfia de la papil·la òptica<sup>8</sup>.

S'ha detectat que el gènere femení, sol presentar amb més freqüència una disminució de l'AV i un nombre més elevat que el masculí, requereixen tractament. Donat que el nombre de casos que no presenten indicis i que no hi ha evidències clares respecte OPG associat a neurofibromatosi tipus 1, és important fer un seguiment a tots els nens que pateixen aquesta malaltia per tal de detectar de forma precoç el desenvolupament d'un glioma.

## 4. NEUROFIBROMES PLEXIFORMES

El neurofibroma plexiforme és un tipus de tumor menys freqüent que el glioma en la via òptica en pacients amb neurofibromatosi tipus 1, afecta aproximadament un 10% dels pacients.<sup>4</sup> Es tracta d'un tumor que té una taxa de creixement molt elevada, sobretot durant la infància i va disminuint amb l'edat. Aquest tumor pot afectar la parpella superior, el front, l'òrbita i la zona maxil·lar superior. Degut a que la taxa de creixement és elevada i que apareix en la zona facial, pot produir una gran desfiguració de la cara. Tot això pot afectar de forma social i psicològica al pacient, provocant una baixa autoestima i/o depressió.

Els estudis indiquen que es tracta d'un tumor congènit que es sol diagnosticar abans dels 5 anys. Els signes i símptomes més característics són: ptosi, inflamació de les parpelles, proptosi, distòpia orbital, estrabisme i disminució de l'agudesia visual. És molt freqüent que els pacient amb neurofibroma plexiforme presentin una baixa visió degut a ambliopia que pot anar acompanyada també d'estrabisme. Aquesta ambliopia sol venir causada per la ptosi de la parpella superior que priva de la visió a l'ull afectat o bé per anisometropia, el neurofibroma plexiforme pot fer variar la longitud axial de l'ull afectat causant una diferència considerable entre la refracció dels dos ulls.



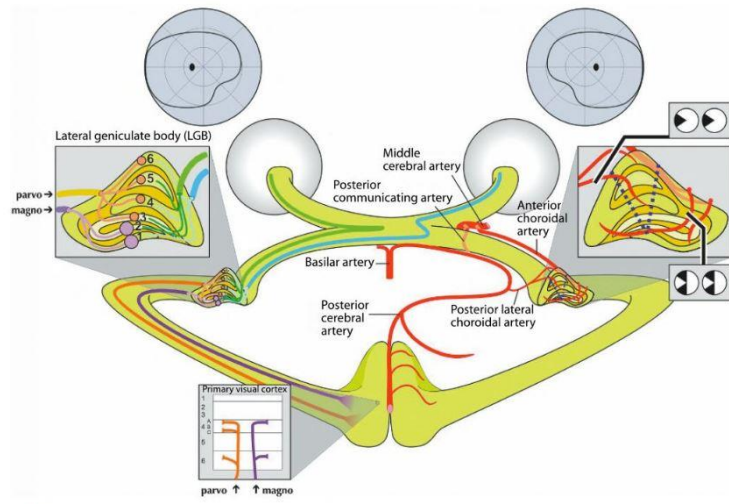
*Il·lustració 3: Ptosí en forma de "S" per neurofibroma plexiforme en la parpella esquerra.  
Font: Ophthalmic manifestations in neurofibromatosis type 1 per Michael Kinori, Nickisa Hodgson, Janice Lasky Zeid.<sup>4</sup>*

En quant al tractament, és molt complicat eliminar completament el tumor amb cirurgia degut a que afecta zones molt delicades i el risc de l'extracció és elevat. Per tant, es reserva la cirurgia pels casos més greus, per exemple quan es dona ambliopia o bé una desfiguració severa. En el cas de l'ambliopia, si és per ptosi es valorarà si fer cirurgia per tal d'evitar la privació de la visió i després es pot recórrer a oclusions, gotes d'atropina... és a dir, els mètodes convencionals per estimular la visió de l'ull ambliop. També s'ha de valorar la presència d'estrabisme i si és necessari, es pot recórrer a cirurgia per alinear els eixos visuals.

Al ser una patologia que es dona en poca freqüència, no hi ha pautes a seguir per fer els controls en els nens afectat. Alguns investigadors, recomanen revisió fins als 10 anys cada 6 mesos en la qual es valori AV, motilitat ocular, PIO i refracció amb cicloplègic si és necessari i si és possibles estereopsis i visió del color. A més, s'ha de valorar el volum i l'extensió del tumor, hi ha estudis que indiquen que un major volum de massa tumoral en la parpella superior augmenta el risc de pèrdua de visió.<sup>10</sup> Per tant, sí és necessari fer ressonàncies magnètiques per veure l'abast del tumor i la seva evolució.

## 5. CLASSIFICACIÓ DELS OPG SEGONS LOCALITZACIÓ

Un glioma associat a NF1 es pot localitzar en qualsevol de les parts que formen la via visual, això vol dir que pot afectar diferents parts com el nervi òptic, el quiasma òptic, el tracte òptic, el nucli geniculat lateral, la radiació òptica i el còrtex visual. Depenent de la zona afectada hi hauran alteracions una mica diferents, per tant, és important tenir en compte les fibres que poden estar afectades en cada cas.



*Il·lustració 4: Via visual.*

*Font: Clinical Neuro-Ophthalmology per Schiefer U., Wilhelm H. i Hart W.<sup>11</sup>*

### 5.1. NERVI ÒPTIC

El nervi òptic està format principalment pels axons de les cèl·lules ganglionars de la retina que convergeixen a la papil·la òptica, abandonen l'òrbita passant per l'anell de Zinn i el canal òptic juntament amb l'arteria oftàlmica, fins a arribar al quiasma òptic. Aproximadament un 10% de les fibres que formen el nervi òptic projecten en àrees que controlen la resposta pupil·lar i el ritme circadiari<sup>12</sup>.

En el cas que l'OPG estigui fent compressió al nervi òptic, les fibres nervioses que es veuen perjudicades són les de l'ull ipsolateral. Per tant, les alteracions són monoculares, és freqüent que es manifesti amb una pèrdua de visió unilateral, indolora i progressiva. A més, pot anar acompanyada d'una alteració en la visió del color, un papil·ledema, proptosi, nistagme i/o tropia.

El papil·ledema només apareix en els casos més greus, quan el tumor té unes dimensions importants i hi ha un augment de la pressió intracranial. En el camp visual es pot observar com un augment de la taca cega.

En quan al nistagme, si apareix sol ser horitzontal o rotatiu i asimètric o monocular.



Tant el papil·ledema com el nistagme, són dos fenòmens que es donen amb poca freqüència en els casos en que l'OPG està associat a NF1<sup>4</sup>.

## 5.2. QUIASMA ÒPTIC

En el quiasma òptic es produeix una decussació de fibres procedents dels dos nervis òptics. Més de la meitat de les fibres del nervi òptic es creuen en aquest punt i són les que transmeten la informació que correspon a la part temporal del camp visual. De forma que, més endavant, en el tracte òptic s'ajuntaran les fibres de l'ull contralateral que s'han creuat en el quiasma i les fibres homolaterals que no han creuat.

El signes i símptomes més freqüents quan l'OPG afecta el quiasma són: pèrdua de visió progressiva i bilateral, papil·ledema, atròfia de la papil·la òptica, tropia i hemianòpsia bitemporal.

En el 40% dels OPGs presents en el quiasme també es veu afectat l'hipotàlem<sup>4</sup>. Donat que l'hipotàlem intervé en l'alliberament de diverses hormones del cos humà, quan es veu afectat per un OPG pot produir una descompensació hormonal donant lloc a una pubertat precoç. Aquest fenomen, sol aparèixer en pacients majors de 6 anys i pot ser un signe d'alarma, ja que pot anar acompanyat d'una progressió del tumor. Per aquest motiu, és important fer un seguiment mèdic durant l'època de creixement dels pacients.

## 5.3. TRACTE ÒPTIC

El tracte òptic fa entre 20 i 30 mm de llarg i va des del quiasma òptic fins al nucli geniculat lateral<sup>11</sup>. Cada tracte està format per fibres corresponents al camp visual temporal de l'ull contralateral i nasal de l'ull homolateral. De forma que les alteracions en aquesta zona es caracteritzen per produir hemianòpsia homònima en sentit esquerre si el tracte afectat és el de l'hemisferi dret i anàleg per l'esquerra. Aquest defecte sol ser incongruent i acostuma a anar acompanyat d'un defecte pupil·lar aferent relatiu. Això és perquè les fibres aferents que estan implicades en el reflex fotomotor, abandonen el tracte òptic abans d'arribar al nucli geniculat lateral.

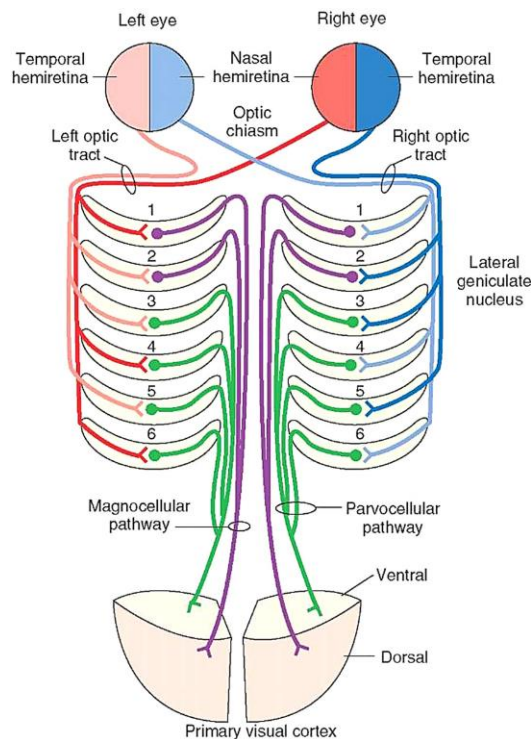
En diversos estudis, s'ha observat que un OPG que es troba en la zona postquiasmatica té una probabilitat més elevada a donar més problemes visuals en comparació amb OPG que apareixen en altres zones, de forma que té un pitjor pronòstic<sup>4</sup>.

No obstant això, és poc freqüent que els defectes al camp visual estiguin produïts per una alteració en un dels tractes. De fet, només un 4% de totes les hemianòpsies homònimes són causades per una patologia en el tracte<sup>11</sup>.

## 5.4. NUCLI GENICULAT LATERAL

El nucli geniculat lateral (LGN) és el nucli visual primari més gran i es localitza en el tàlem. La seva estructura es caracteritza per estar organitzada en capes on es classifica la informació procedent del tracte òptic. El nombre de capes és relatiu, ja que depèn de a quin nivell fem el tall, principalment es parla de 6 capes de cèl·lules, de les quals la 1 i la 2 són formades per cèl·lules magnocel·lulars i la 3,4,5 i 6 per cèl·lules parvocel·lulars, sota cada una d'aquestes 6 capes s'observa una capa koniocel·lular. A més, també es classifiquen segon l'ull de procedència, les capes 2,3 i 5 reben informació de la zona temporal de la retina de l'ull ipsolateral i les capes 1,4 i 6 reben informació de la zona nasal de l'ull contralateral.

Les cèl·lules del LGN prenen el relleu de les fibres procedents de les cèl·lules ganglionars de la retina. Més endavant, els axons d'aquestes cèl·lules formaran les radiacions que projectaran la informació processada al còrtex cerebral.



*Il·lustració 5: Organització de les fibres nervioses en el nucli geniculat lateral.*

*Font: Right lateral geniculate nucleus infarct presenting as a left monocular temporal hemianopia per Anonio Liu i Luis Sanguino.<sup>13</sup>*

A causa de l'organització en capes del LGN, si hi ha alguna alteració es pot apreciar hemianòpsies parcials o quadrantanòpsies homònimes que normalment són poc congruents. Les quadrantanòpsies es produeixen quan es veu involucrada la part lateral

o la medial del LGN, degut a que en el lateral es troben les fibres que corresponen a l'hemisferi superior i en la medial, les fibres de l'hemisferi inferior. Tot i això, les alteracions en el LGN són poc freqüents, inclús menys que les del tracte òptic.

### **5.5. RADIACIONS ÒPTIQUES**

Les radiacions òptiques connecten el LGN amb el còrtex visual primari. Després de passar pel LGN, les fibres es disposen de forma ordenada: les fibres inferiors contenen la informació del camp visual superior i les fibres superiors, del camp visual inferior. Les fibres inferiors seguiran pel lòbul temporal fins a arribar al còrtex visual primari per sota del solc calcari. En canvi, les fibres superiors seguiran pel lòbul parietal i finalitzaran en el còrtex visual primari, però en aquest cas per sobre del solc calcari.

Degut a aquesta disposició, una alteració en aquesta zona pot produir defectes homònims congruents com quadrantanòpsies homònimes superiors o inferiors depenent del lòbul afectat. Les quadrantanòpsies inferiors són, en general, més congruents que les superiors. Si l'alteració és més extensa, es pot produir hemianòpsia homònima en direcció contralateral<sup>4</sup>.

A diferència del tracte òptic, l'alteració del camp visual mai anirà acompanyat d'una atròfia del nervi òptic, ja que en el LGN finalitzen les cèl·lules ganglionars que formen el nervi òptic i pren el relleu una nova neurona. Segons consta en un informe, en tots els casos en què l'OPG es troba en les radiacions òptiques i via pregeniculada hi ha pèrdua de visió<sup>4</sup>.

Encara que les alteracions poden ser "silencioses", també poden anar acompanyades d'alteracions vestibulars, auditives, de la parla i la memòria a causa del recorregut que fan aquestes fibres i les estructures confrontants.

### **5.6. CÒRTEX VISUAL PRIMARI**

El còrtex visual primari es localitza en el lòbul occipital i correspon a l'àrea 17 de Brodmann. En ell hi ha dividida la informació per solc calcari, de forma que cada hemisferi per sobre d'aquest solc conté informació del camp visual inferior homònim en direcció contralateral i per sota el solc, del camp visual superior homònim en direcció contralateral.

En comparació a la mida de la fòvea en la retina, té una gran representació en el còrtex visual. La part corresponent a la màcula es localitza en la part més posterior del còrtex. La part corresponent a la perifèria no està compresa en una àrea tan gran.

Les lesions que es solen produir en aquesta zona són quadrantanòpsies o hemianòpsies homònimes contralaterals congruents. En alguns casos, també es poden produir escotomes altitudinals. Si es veuen afectats els dos hemisferis, es pot produir hemianòpsia bilateral homònima i la màcula pot estar afectada o no.

El 15% de les alteracions en aquesta zona són atribuïdes a tumors.

## 6. PROVES PER LA DETECCIÓ I CONTROL DE GLIOMES EN LA VIA ÒPTICA

Existeixen diversos exàmens optomètrics i altres proves clíniques que poden ser útils a l'hora de detectar i controlar l'evolució d'un OPG. Donat que les persones amb neurofibromatosi tipus 1 tenen un risc elevat de patir aquests tumors, és important que es sotmetin a algunes d'aquestes proves de forma rutinària per tal de detectar-los de forma precoç. En el cas que la persona ja pateixi un OPG és important també fer algunes d'aquestes proves per tal d'identificar si hi ha variacions.

Alguns d'aquests exàmens són una anamnesi completa, AV, el test d'Ishihara, camp visual, potencials evocats visuals, OCT i ressonància magnètica.

### 6.1. ANAMNESI

Sempre que es fa un examen optomètric és important fer una anamnesi completa per tal de saber les queixes del pacient i per orientar-nos a l'hora de decidir quines proves poden ser necessàries tenint en compte les possibles causes que poden ser motiu d'aquesta simptomatologia.

En el cas dels pacients amb NF1, la majoria seran nens que moltes vegades tenen problemes neurològics i un dèficit d'atenció que dificulta una mica aquesta tasca. Per aquest motiu, també és important parlar amb una persona adulta que estigui a càrrec del pacient i que també pugui donar informació sobre la problemàtica del nen. Encara que les queixes poden ser poc clares o confuses, és important detectar-les.

La presència de simptomatologia és clau, ja que aproximadament el 60% de les persones amb OPG associat a NF1 acostumen a tenir símptomes quan es realitza el diagnòstic<sup>4</sup>. A més, aquests símptomes gairebé sempre van associats a una pèrdua de visió.

Els símptomes més freqüents que pateixen els pacients amb OPGs són:

1. Disminució d'AV: es relaciona amb l'afectació de les vies òptiques, hidrocefàlia i atròfia del nervi òptic. S'ha observat que en el 90% dels casos que presentaven pèrdua de visió progressiva, eren pacients amb OPG que afectava els dos nervis òptics o bé el quiasme<sup>14</sup>.
2. Proptosi: durant l'estudi es va observar que es donava amb més freqüència quan l'OPG era prequiasmàtic<sup>14</sup>.
3. Ptosi
4. Estrabisme

5. Nistagmes: està fortament associat a OPGs esporàdics (no associats a NF1)<sup>14</sup>.
6. Cefalea
7. Convulsions
8. Nàusees i/o vòmits
9. Pubertat precoç: sol ser indicador d'un glioma que està afectat a l'hipotàlem i que pot comprometre també el quiasma òptic.

També cal tenir en compte l'edat del pacient, ja que els pacients menors de 6 anys tenen un risc més elevat de patir un OPG. Kinori M., Hodgson N. i Zeid J.L. defensen que el percentatge de pacients diagnosticats per OPG majors de 6 anys és del 36%, tot i que es creu que possiblement ja patien el tumor quan eren menors de 6 anys i no va ser detectat<sup>4</sup>. En diversos estudis, s'ha demostrat progressió d'OPGs ja diagnosticats o un augment de la simptomatologia en adults. Per altra banda, els pacients diagnosticats majors de 10 anys tenen un pronòstic menys favorable respecte a la progressió del OPG<sup>4</sup>.

El sexe també és important, ja que s'ha observat que el gènere femení acostuma a tenir una major simptomatologia que el masculí.

A més, la simptomatologia és un dels factors que tenen en compte els metges a l'hora de fer un tractament. De fet, s'ha observat que la majoria de pacients amb OPG que presenten símptomes han de ser tractats, mentre que en la majoria de casos asimptomàtics el tumor només requereix seguiment<sup>4</sup>.

## **6.2. AGUDESIA VISUAL**

En el cas que hi hagi presència d'un OPG que pressioni les fibres nervioses o bé que causi una desmielinització d'aquestes fibres, es pot produir una pèrdua de visió. Per això, és molt important valorar l'agudesia visual en les diferents consultes per tal de detectar una disminució de la visió, aquest pot ser el primer signe que indiqui la presència d'un OPG o bé la progressió d'aquest. Per tal de poder comparar l'AV valorada en les anteriors visites, és necessari fer una estimació quantitativa d'aquesta amb optotips adaptats a les diferents edats del pacient seguint al mateix protocol. Es poden utilitzar tests de mirada preferent, cartes de LEA, HOTV o Snellen.

Pot ser difícil captar l'atenció del nen amb NF1 per fer el test d'AV, ja que la NF1 moltes vegades va associada a trastorns cognitius i de conducta com hiperactivitat, dèficit d'atenció i retard en el desenvolupament cognitiu. Per aquest motiu, a vegades s'han

d'utilitzar testos que estan pensats per nens més petits. El test utilitzat per tant, dependrà de l'edat i del desenvolupament cognitiu del pacient.

Entre el 15-20% dels nens amb NF1 desenvolupen OPG i menys de la meitat tenen pèrdua de visió<sup>15</sup>. En el cas que es detecti una pèrdua de visió, cal comprovar que aquest deteriorament no sigui causat per un error refractiu, ambliopia o a una falta de cooperació. És aconsellable comprovar de nou l'AV repetint l'examen en 1 o 2 setmanes, encara que habitualment no es fa.

La disminució de dues files d'AV, descartant les possibles causes esmentades amb anterioritat, justificaria una ressonància magnètica per tal d'observar si hi ha presència o empitjorament d'un OPG.

El test es realitza de forma monocular, tapant l'ull contralateral amb un ocluser o la mà. És important veure que els dos ulls estan bé, ja que depenent de la localització de l'OPG hi pot haver una afectació mono o bé binocular.

Per nens preverbals es pot utilitzar testos de mirada preferent com les cartes de Teller (TAC). Les cartes estan formades per franges blanques i negres d'amplada constant, les cartes que requereixen una major AV tenen l'amplada de les franges més primes. A l'hora de realitzar el test, podem posar una carta a la dreta o bé a l'esquerra i si el pacient la mira és indicatiu de que és capaç de veure les franges i mostrar interès. Si no mostra interès i mira igual tant a dreta com a esquerra, interpretem que la cara no és capaç de captar la seva atenció perquè no la pot apreciar. Es comença amb les cartes amb les franges més gruixudes (les que requereixen menor AV per veure-les) i es va afegint dificultat fins que el pacient no mira la carta.

Aquest test no és equivalent als altres proposats per edats més avançades perquè es busca el mínim separable, mentre que en els altres és el mínim cognoscible. Tot i això, aquest test és una bona opció, ja que permet quantificar l'AV sabent la distància en la qual es realitza al test i l'amplada de les franges més petites que el nen és capaç de veure.



*Il·lustració 6: Cartes de Teller*

*Font: Visual acuity in children with low grade gliomas of the visual pathway: implications for patient care and clinical research per Avery, Robert A; Ferner, Rosalie E; Listernick, Robert; Fisher, Michael J i Gutmann, David H.<sup>15</sup>*

En nens una mica més grans, que estiguin familiaritzats amb figures com cercles, cases... es pot utilitzar tècniques d'aparellament com el test de Lea. No és necessari que el nen ja sigui verbal, ja que es pot utilitzar una taula per assenyalar les diferents figures. Aquest test es sol realitzar a 3m i és important fer també una valoració monocular. No està estandarditzat i encara que ens permet valorar de forma quantitativa l'AV, aquest test no és equivalent a Snellen.



*Il·lustració 7: Test de LEA*

*Font: Visual acuity in children with low grade gliomas of the visual pathway: implications for patient care and clinical research per Avery, Robert A; Ferner, Rosalie E; Listernick, Robert; Fisher, Michael J i Gutmann, David H.<sup>15</sup>*

Normalment al voltant dels 4 anys, depenent del desenvolupament cognitiu, els nens ja estan una mica familiaritzats amb les lletres, encara que pot ser que no les reconeixin totes. En aquest cas, es pot utilitzar el test HOTV el qual es presenta a 3 metres i igual que l'anterior es pot fer per aparellament o bé identificació de les lletres. Aquest test si és equivalent a Snellen.



*Il·lustració 8: HOTV*

*Font: Visual acuity in children with low grade gliomas of the visual pathway: implications for patient care and clinical research per Avery, Robert A; Ferner, Rosalie E; Listernick, Robert; Fisher, Michael J i Gutmann, David H.<sup>15</sup>*



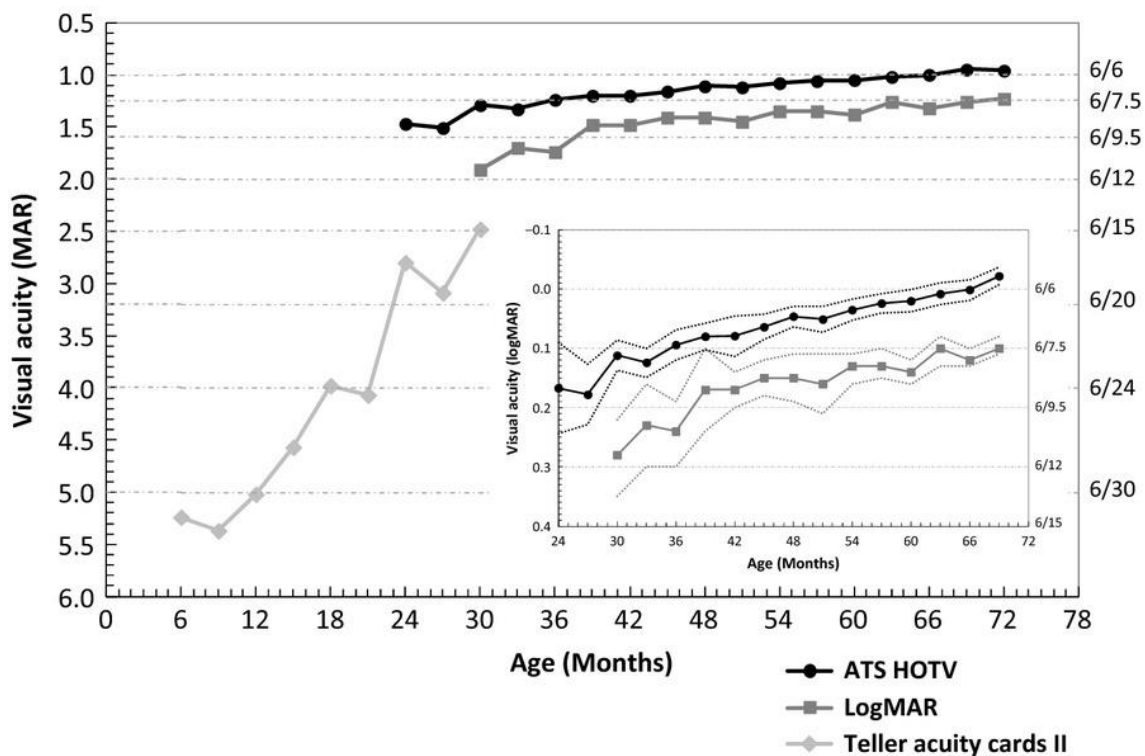
Aquests tres testos anteriors són una proposta d'examen per edat preescolar, tot i això, existeixen altres exàmens que podrien ser vàlids com la E de Snellen direccional, el test de les rodes de Richman, etc. El més important és que el test sigui quantitatiu i no qualitatiu, per comparar els resultats de les vistes consecutives i apreciar si hi ha una pèrdua de visió. En el moment en què el nen sigui capaç de reconèixer les lletres, es pot utilitzar un optotip convencional per a la visió de lluny igual que un adult. La taula 1 recull les principals característiques dels testos proposats segons l'edat i els valors de normalitat esperat en cada cas.

Edat (anys)	Test recomanat	Descripció	Valors de normalitat	Limitacions	Avantatges
0,5-2	Cartes de Teller	-Mirada preferent. -Mínim separable.	Varia segons edat. És important detectar diferències entre els dos ulls.	No està estandarditzar. Sobreestimació de l'AV.	És una mesura vàlida utilitzada en assajos clínics. És útil per a diverses edats. Permet quantificar l'AV.
3	Test de LEA	-Identificació o aparellament de figures. -Mínim cognoscible.	20/40	Necessita familiarització. No està estandarditzat	Es pot utilitzar en nens que encara no coneixen les lletres.
4	HOTV	-Identificació o aparellament de lletres. -Mínim cognoscible	20/30	Por sobreestimar l'AV.	Permet quantificar de forma estàndard l'AV.
5	Snellen	-Identificació de lletres. -Mínim cognoscible	20/25	Requereix alfabetització completa.	Permet quantificar de forma estàndard l'AV.
≥6			20/20		

*Taula 1: Mètodes per mesurar l'AV segons edat i valors de normalitat*

*Font: Visual acuity in children with low grade gliomas of the visual pathway: implications for patient care and clinical research per Avery, Robert A; Ferner, Rosalie E; Listerick, Robert; Fisher, Michael J i Gutmann, David H.<sup>15</sup>*

Donat que hi ha un procés de maduració del sistema visual, l'AV esperada varia segons l'edat. En la següent gràfica (gràfica 1) es pot apreciar com es desenvolupa la visió en un nen, tot i això, hi ha bastanta variabilitat i aquest desenvolupament variarà una mica en cada pacient.



Gràfica 1: Desenvolupament de l'AV(MAR) en funció de l'edat del pacient utilitzant les Cartes de Teller, ETDRS o HOTV logMAR i l'ATS HOTV. En petit l'AV(logMAR) per l'ETDRS o HOTV logMAR i l'ATS HOTV amb un interval de confiança del 95%.

Font: Normative visual acuity in infants and preschool-aged children in Sydney per Leone J.F., Mitchell P., Kifley A. i Rose K.A.<sup>16</sup>

### 6.3. VISIÓ DEL COLOR

En un elevat nombre de casos, la disminució de l'AV causada per OPG s'associa a una alteració de la visió del color. Per tant, és aconsellable comprovar que no hi hagi cap alteració de la visió del color monocular per tal de corroborar quina és la causa de la disminució de l'AV. Per exemple, en el cas d'una ambliopia hi ha una pèrdua d'AV i no hi hauria alteració de la visió del color.

Existeixen diversos exàmens per detectar anomalies del color, una opció pot ser el test d'Ishihara monocular. En el cas que no sàpiguen els números, es pot demanar que els marquin amb el dit.

### 6.4. POTENCIALS EVOCATS VISUALS (PEV)

Els potencials evocats visuals s'utilitzen ocasionalment per fer una estimació de l'agudesa visual amb pacients que no col·laboren com nadons. Alguns grups científics

defensen l'ús de potencials evocats visual per tal de detectar OPGs de forma precoç, però de moment no s'ha demostrat que sigui gaire útil clínicament perquè hi ha molta variabilitat de resultats<sup>4</sup>. Per aquest motiu, no s'acostuma a utilitzar aquesta prova.

## 6.5. CAMP VISUAL

El camp visual es pot veure afectat per la presència d'un OPG, tot i això, donat que els OPGs es donen de forma majoria en nens menors de 6 anys és difícil obtenir resultats fiables a causa de la fatiga i la falta d'atenció.

És aconsellable fer la prova de confrontació de camps a cada consulta, fent compta dits, utilitzant joguines o bé estímuls adaptats per l'edat. Encara que aquesta prova permet obtenir resultats poc precisos, pot donar una idea de si hi ha alguna alteració del CV.

Encara que una campimetria computeritzada estàndard permet obtenir resultats més exactes i quantifica de forma més precisa els valors del llindar lluminós diferencial en una gran quantitat de punts del CV, és un examen llarg que requereix una bona col·laboració i atenció del pacient. Donat que és fàcil que produeixi fatiga i sigui una prova poc atractiva pels nens, dona resultats poc fiables en aquests casos. És a dir, és més fàcil realitzar exàmens de CV cinètics.

Una altra opció és fer una campimetria amb l'opció SITA fast, que avalua cada ull en 4 minuts. S'ha vist en alguns estudis que en nens majors de 4 anys amb una bona col·laboració, es poden obtenir resultats fiables<sup>4</sup>. Tot i això, és difícil trobar pacients d'aquesta edat que tinguin una bona col·laboració i més tenint en compte que són pacients amb NF1 i que poden tenir associat problemes cognitius. Per aquest motiu, és normal que es doni un gran nombre de falsos positius, falsos negatius i pèrdues de fixació que dificultin el fet de fer una campimetria fiable en qualsevol cas.

En el cas que el pacient mostri una bona col·laboració i es pugui realitzar una campimetria fiable, es pot obtenir diferents patrons depenent de la localització del tumor. Per tant, si es detecta un escotoma monocular és possible que l'OPG es trobi en el nervi òptic, si és un defecte heterònim possiblement es trobi en el quiasme i si és homònim, en el tracte òptic, LGN, radiacions òptiques o còrtex visual primari.

En resum, no està de més realitzar proves de CV, però s'ha de tenir en compte que possiblement no s'obtidran resultats gaire fiables en cap de les opcions i per això es precisa d'altres exàmens. A més, s'ha vist en estudis que normalment quan hi ha el CV alterat per un OPG hi sol haver associada una disminució de l'AV<sup>4</sup>. Per tant, en la majoria de casos podem trobar indicis de la presència d'un OPG fent simplement l'AV.

## 6.6. OCT

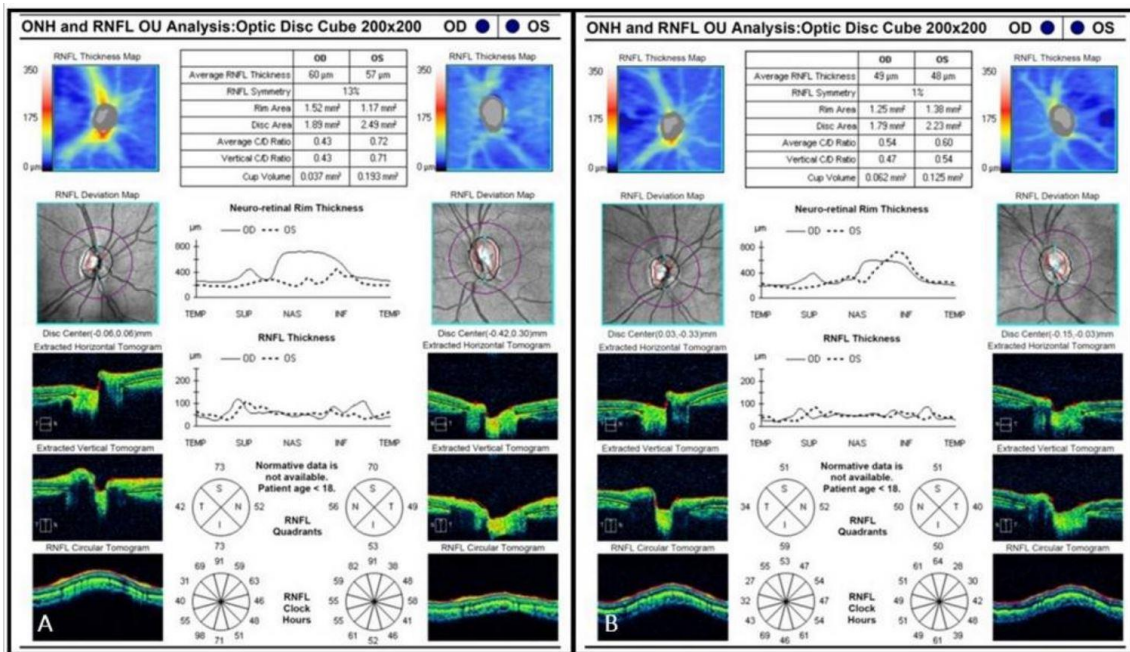
Recentment s'han fet estudis per valorar l'ús de la tomografia de coherència òptica per tal de detectar la presència o progressió d'OPGs, per tal d'evitar el màxim haver de recórrer a una ressonància magnètica. La OCT té l'avantatge de ser una tècnica no invasiva, és objectiva, es pot utilitzar amb més facilitat que la RM i no requereix sedació ni anestèsia.

Els assajos clínics indiquen que la presència d'un OPG es pot apreciar en una OCT, ja que la compressió provocada per aquest glioma sobre el nervi, el tracte o el quiasma òptic causa un aprimament de les fibres nervioses de la retina<sup>4,17-20</sup>. És important tenir en compte que aquestes tres zones de la via òptica són on apareixen amb més freqüència els OPGs i en la resta de la via òptica poden aparèixer, però són casos més excepcionals. Els resultats indiquen alteracions en el volum macular, el gruix de la capa de fibres nervioses de la retina (RNFL) i el gruix de la capa de cèl·lules ganglionars - capa plexiforme interna en la zona parafoveal (GLC-IPL).

En quant al volum macular, s'ha observat que els pacients amb OPG associat a NF1 presenten un volum menor respecte als valors estàndards. En un estudi documentat per Topcu-Yilmaz P., Kasim B. i Kiratli H, s'ha trobat que aquest volum en els pacients amb OPG es de  $6,41 \pm 0,66$  i en els pacients de control de  $7,19 \pm 0,35$  amb  $p \leq 0,001$ , aquesta alteració no s'observa en el costat temporal<sup>18</sup>. També s'ha trobat una relació clara entre l'AV i aquest volum, els pacients amb l'AV alterada presenten un volum menor que els que tenen OPG amb l'AV conservada<sup>18</sup>.

Respecte al gruix de la capa de fibres nervioses de la retina (RNFL), els pacients amb OPGs presenten un gruix menor que el grup de control ( $76,72 \pm 22,16$  en comparació a  $108 \pm 9,92 \mu\text{m}$  amb  $p < 0,001$ )<sup>18</sup>. En aquest mateix estudi, es va observar que tant els pacients amb l'AV alterada com els que la tenien conservada presentaven un gruix reduït de la RNFL. En canvi, Zahavi, A. *et al.*, 2018 i Avery, R. A. *et al.*, 2014, sí parlen d'una relació entre el gruix de RNFL i l'AV<sup>19,20</sup>.

Per últim, el gruix de GLC-IPL es més reduït quan hi ha presència d'un OPG que està causant una disminució de l'AV. En canvi, quan hi ha un OPG i l'AV està conservada, també ho està el gruix d'aquesta capa<sup>17</sup>.



Il·lustració 9: (A) OCT del 2012 que mostra un gruix reduït de RNFL en ambdós ulls degut a un glioma en el quiasma òptic. (B) OCT del mateix pacient al 2015 que mostra reducció de gruix de RNFL en ambdós ulls a causa d'una progressió de l'OPG.

Font: Use of Optical Coherence Tomography to Detect Retinal Nerve Fiber Loss in Children With Optic Pathway Glioma per Zahavi A., Toledano H., Cohen R., Sella S., Luckman J., Michowitz S. i Goldenberg-Cohen N.<sup>19</sup>

A més, s'ha comprovat que l'OCT portàtil també permet en alguns casos observar aquestes alteracions i pot ser una eina útil en nadons tot, encara que a vegades sigui necessari utilitzar anestèsia o sedació per realitzar la prova<sup>20</sup>. En aquest cas, ja estariem parlant d'una prova invasiva per l'ús de fàrmacs per facilitar la realització de la prova.

En resum, la OCT pot ser una eina útil per tal de detectar OPG inclús en els pacients asimptomàtics, ja que la seva presència es reflecteix en el gruix de la RNFL. Donat que una disminució de l'AV és decisiva a l'hora de fer un tractament, la OCT també pot ser útil en pacients poc cooperatius perquè el volum macular o el gruix de GLC-IPL poden ser un indicador de si l'AV realment està alterada. La comparació amb imatges del pacient obtingudes en visites anteriors pot servir per valorar si hi ha progressió de l'OPG. Tot això, pot servir per evitar realitzar ressonàncies magnètiques innecessàries, les quals són més cares econòmicament de realitzar i són més invasives que les OCTs.

## 6.7. RESSONÀNCIA MAGNÈTICA

La ressonància magnètica (RM) és una tècnica de diagnòstic per la imatge que permet obtenir talls topogràfics en 3D en els quals es pot identificar els diferents teixits tous del cos humà, inclús si es trobem en una cavitat òssia, gràcies a imatges de contrast. Per tant, és una tècnica a la qual es recorre sovint per diagnosticar patologies en el sistema nerviós central com tumors. Per tal d'obtenir aquestes imatges, és necessari que el pacient estigui immòbil durant un període de temps relativament llarg comparat amb altres proves complementàries. Encara que, en general, no es considera una tècnica invasiva, quan el pacient és un infant normalment s'ha d'utilitzar anestèsia o sedació per evitar el moviment d'aquest i, per tant, en aquesta situació sí es considera que és invasiva. Per això, encara que hi ha controvèrsia, en general, no es recomana l'ús de ressonància magnètica en controls rutinaris per la detecció d'OPGs en nens<sup>1,4,21</sup>.

Per una banda, sí s'ha comprovat que la ressonància magnètica permet detectar OPGs asimptomàtics que passen desapercebuts en les proves visuals<sup>4,22</sup>. A més, hi ha autors que defensen l'ús de RM de forma rutinària amb l'argument de que la detecció precoç de l'OPG dona un millor pronòstic a nivell visual<sup>4,22</sup>. Per aquest motiu, encara hi ha especialistes que utilitzen la RM de forma rutinària en els controls de nens amb NF1<sup>21</sup>.

Per altra banda, Kinori M., Hodgson N. i Zeid J.L. (2018) i Parkhurst E. i Abby S. (2016) argumenten que encara que la RM permet detectar de forma més ràpida els OPGs, això no implica que després de tractar-los amb quimioteràpia el pacient tingui una bona visió ni hi hagi cap benefici significatiu a nivell visual<sup>4,22</sup>. A més, aquesta prova requereix anestèsia general en edats pediàtriques, la qual és tòxica per alguns teixits del cos humà i pot donar problemes en el desenvolupament. Per aquest motiu, l'any 2012, la Food and Drug Administration, SmartTots i l'Americian Academy of Pediatrics van fer públic un consens en el qual es comunica que s'ha d'evitar tots els procediments mèdics que es realitzin sota anestèsia en nens menors de 3 anys<sup>4</sup>.

Tenint en compte els pros i contres que suposa l'ús de RM en nens, l'Americian Academy of Pediatrics no aconsella utilitzar la RM en cribratges rutinaris en pacients amb NF1 que no presentin símptomes<sup>4,22</sup>. No obstant això, alguns especialistes sí recomanen l'ús de RM un cop fet el diagnòstic d'OPG per facilitar el seguiment d'aquest.

Gràcies a les seves característiques, la ressonància magnètica és la principal prova utilitzada per confirmar el diagnòstic del glioma en la via òptica<sup>8</sup>. No obstant això, és important fer una interpretació curosa de les imatges, ja que en pacients amb NF1 és habitual la presència de tortuositats en el nervi òptica que poden portar a confusió a l'hora d'identificar un glioma<sup>4</sup>.

En conclusió, és preferible no utilitzar la RM en visites rutinàries. Tanmateix, la presència de símptomes o l'alteració dels exàmens visuals sí justifica l'ús de ressonància magnètica per descartar la presència d'un OPG o la progressió d'aquest.



*Il·lustració 10: RM en nens amb OPG associat a NF1 localitzats en (A) nervi òptic, (B) quiasma òptic i (C) radiacions òptiques.*

*Font: Optic Pathway Gliomas in Neurofibromatosis Type 1 per Campeon C.J. i Gutmann D.H.<sup>1</sup>*

## **7. RUTINES D'EXAMEN UTILITZADES EN DIFERENTS CENTRES SANITARIS PER LA DETECCIÓ D'OPG ASSOCIAT A NF1**

L'any 2015 Caen S., Cassiman C., Legius E. i Casteels I. van realitzar un estudi per comparar com es gestionaven les rutines d'exàmens oftalmològics de nens amb NF1 en diferents centres de diversos països a partir de recerca bibliogràfica i enquestes<sup>21</sup>. En aquest estudi es va concloure que llevat de l'AV, l'oftalmoscòpia i els reflexos pupil·lars, la resta de proves no eren realitzades per a tots els centres<sup>21</sup>. Encara que la majoria de centres tenen unes pautes a seguir dins pel seu personal, hi ha molta controvèrsia amb com s'han d'organitzar aquestes visites.

L'any 1997, el National Institutes of Health (NIH) NF1 Optic Glioma Task Force va donar una sèrie de recomanacions per tal de realitzar aquests exàmens i l'any 2007, Listernick i companys les van actualitzar<sup>21</sup>. De forma que es recomanen controls anuals fins als 8 anys que inclogui AV, confrontació de camp visual, visió del color, reflexos pupil·lars, motilitat ocular, oftalmoscòpia i avaluació de parpelles i iris. Anteriorment, s'havia aconsellat que aquests exàmens anuals es realitzessin només fins als 6 anys, però en el Montreal Children's Hospital (Canada) es va observar que si es feia d'aquesta manera, podien passar desapercebuts un 41% dels OPGs<sup>21</sup>. A partir dels 8 anys es recomanen exàmens cada dos anys fins que el pacient compleixi els 18. A més, es recomana ús de cicloplègic per a realitzar la refracció. En contra, el que no es recomanen són els VEP i les ressonàncies magnètiques de forma regular. En el cas que al pacient se li detecti un OPG, es recomanen controls mensuals el primer any<sup>21</sup>. Si passat el primer any no hi ha signes de progressió del tumor, es faran controls, però es disminuirà la freqüència d'aquests. En aquest cas si es podrien utilitzar ressonàncies magnètiques per confirmar el diagnòstic.

El 2011, alguns centres holandesos experts en NF1 van redactar un seguit de directrius nacionals per la gestió de pacients amb NF1<sup>21</sup>. En aquest cas, els exàmens anuals es recomanen fins als 10 anys, als 13 es fa un cribratge ràpid i als 16 es torna a fer un examen complet<sup>21</sup>. En el cas que es detecti un OPG, aconsellen exàmens trimestrals amb RM cada 6 mesos durant el primer any i el segon any, exàmens cada mig any amb RM cada 9-12 mesos. Passats els dos anys després del diagnòstic, si no hi ha progressió del tumor, espaiar tant les visites com les RM<sup>21</sup>.

El 2020, Bergqvist C. *et al.* ha publicat un seguit de directrius nacionals franceses per la NF1 que es basen en una recerca bibliografia de documents des del 1966 i que recull també un seguit de pautes a seguir en els controls oftalmològics<sup>23</sup>. En aquest article es

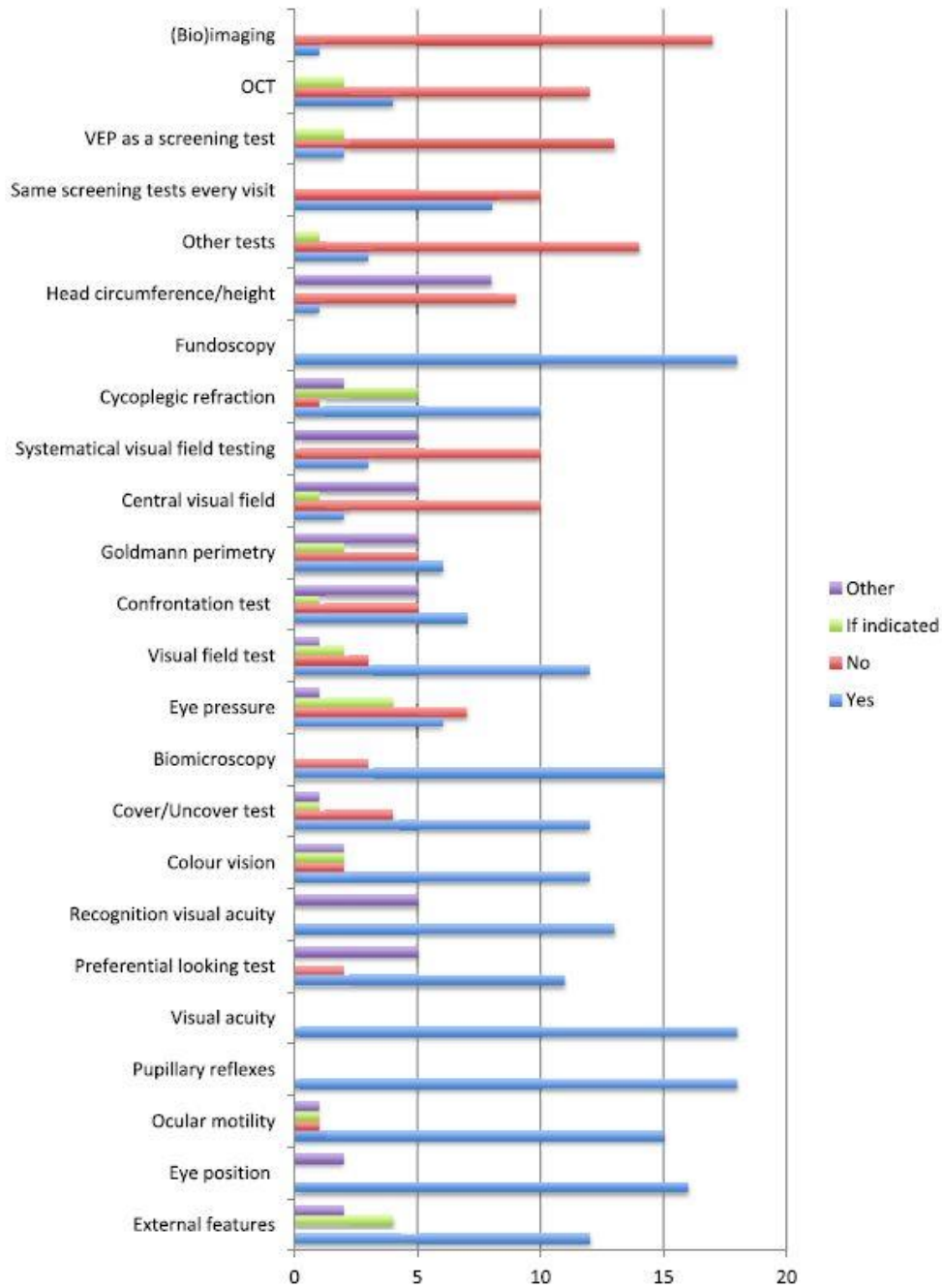


recomanen vistes oftalmològiques fins als 13 anys que incloguin exàmens d'AV, visió del color, avaluació de reacció pupil·lar, parpelles, iris, motilitat ocular i fons d'ull. També es recomana exàmens de camp visual computeritzat o cinètic en els casos en què els resultats siguin fiables i OCT per quantificar el gruix de la capa de fibres nervioses de la retina. No es recomanen tècniques de neuroimatge rutinàries, però sí quan els signes i símptomes facin sospitar d'un OPG.

En l'enquesta realitzada per Caen S., Cassiman C., Legius E. i Casteels I. es van obtenir respostes de 24 centres, però només 18 (16 europeus i 2 americans) es van tenir en compte, ja que la resta van ser descartats<sup>21</sup>. Les respostes van ser les següents:

- Un 88,8% fan cribratges visuals en pacients amb NF1 de forma rutinària.
- El 50% els fa fins als 18 anys i un 27,8% deixa de fer-los abans dels 13.
- 27,7% de les clíniques recomana que els cribratges siguin anuals, 11,1% bianuals i la resta utilitza altres intervals.
- El 77,8% no utilitza VEP.
- Un 11,1% utilitza la ressonància magnètica per la detecció d'OPGs de forma rutinària. La resta l'utilitza només en els casos sospitosos d'OPG.
- En els casos diagnosticats amb OPG, un 77,8% realitzen exàmens visuals cada 3 mesos en el primer any amb ressonàncies magnètiques més freqüents.

En la Gràfica 2 es representen els exàmens utilitzats en els cribratges visuals per la detecció d'OPGs en pacients amb NF1 per les clíniques que van respondre l'enquesta de Caen S., Cassiman C., Legius E. i Casteels I. En ella s'observa que els exàmens més utilitzats són l'oftalmoscòpia, biomicroscòpia, AV, reflexos pupil·lars, motilitat ocular i avaluació de la posició dels ulls. Seguits de refracció amb cicloplègic, camp visual, cover test i visió del color. No obstant això, de tots els exàmens que es representen a la gràfica només hi ha 3 exàmens que es realitzin de forma unànime. Per tant, s'observa una gran variabilitat entre els cribratges realitzats per aquestes 18 clíniques en les quals es tracten pacients amb NF1.



Gràfica 2: Exàmens utilitzats en els cribratges visuals per a pacients amb NF1.

Font: Comparative study of the ophthalmological examinations in neurofibromatosis type 1. Proposal for a new screening algorithm per Caen S, Cassiman C., Legius E. i Casteels I.<sup>21</sup>

Caen S., Cassiman C., Legius E. i Casteels I. també van enquestar a 230 participants de la European Paediatric Ophthalmological Society (EPOS)<sup>21</sup>. Les respostes van ser les següents:

- 87% pensen que és beneficiós disposar d'un programa de cribratges específics per pacients amb NF1, però només el 57% disposen d'un programa d'aquest tipus.
- El 66% pensen que els cribratges en pacients amb NF1 han de ser anuals, 14% semestrals, 9% bianuals i 11% només sota indicació.
- 67% atura als controls en la pubertat, 25% no deixa de realitzar-los i un 8% els atura als 8 anys.
- 66% creu que l'ortòptica és útil per la detecció d'OPGs.
- 31% considera que el VEP és útil per la detecció d'OPGs.
- 63% desaconsella l'ús de ressonància magnètica rutinària en menors de 3 anys, mentre que la resta l'aconsella.

De nou, en aquesta enquesta s'observa la diversitat d'opinions respecte als cribratges visuals rutinaris en nens amb NF1. En conclusió, els especialistes no es posen d'acord en quant al període de temps que ha de passar entre visites, fins a quina edat s'han de realitzar els cribratges i quines proves s'han de realitzar.

## **8. PROPOSTA DE RUTINA D'EXAMEN PER LA DETECCIÓ I CONTROL D'OPG ASSOCIAT A NF1**

Existeix controvèrsia sobre com s'hauria de realitzar una rutina d'examen en nenes amb NF1 i amb quina freqüència. Bergqvist C. *et al.* recomana visites de seguiment anuals fins almenys als 13 anys, donat que els OPGs es donen amb més freqüència durant la infància, sobretot abans dels 6 anys<sup>23</sup>. Kinori M., Hodgson N. i Zeid J.L. recomanen visites anuals d'1 a 7 anys i cada dos anys dels 8 als 18, visites més freqüents els primers anys de vida i després anar-les espaïant fins als 25 anys<sup>4</sup>. En l'apartat anterior consisteix en un recull de diverses mostres representatives de la disparitat d'opinions i propostes sobre els cribratges d'OPGs associats a NF1.

En aquest apartat es pretén fer una proposta d'examen basada en la diversitat d'exàmens proposats per especialistes en la recerca bibliogràfica realitzada i les característiques de l'OPG. Donat que els 2 primers anys de vida els OPGs acostumen a ser més agressius, es podrien fer exàmens més freqüents, per exemple semestrals. Dels 2 als 8 anys que és un període de temps on es diagnostiquen molts OPGs, es podrien fer exàmens anuals com recomanen molts especialistes. Donat que els OPGs es donen amb més freqüència en època de creixement, es podrien fer exàmens bianuals fins als 18 i espaïar-los fins als 25 anys. Aquesta podria ser una proposta per programar els cribratges. Una proposta de rutina d'examen per la detecció i control d'OPGs associats a NF1 podria ser la següent:

### **1) ANAMNESIS COMPLETA**

Una anamnesis completa ens pot servir com a indicatiu de si hi ha alguna alteració. Com que la majoria de pacients seran nens, depenent de l'edat i de la seva cooperació és important preguntar als pares o adults que estiguin a càrrec del pacient. Els punts més importants són:

- Pèrdua de visió. És important preguntar si pensen que el pacient veu bé o es queixa de veure borrosos en algunes situacions.
- Desviacions. Donat que a vegades l'OPG pot anar associat a estrabisme, cal preguntar si el pacient desvia algun dels ulls i en quins moments es dona.
- Cefalees. Preguntar si el nen es queixa de mal de cap, en quina freqüència i en quines situacions.

A part d'això també és important valorar si hi ha presència de nistagmes, torticolis o proptosis a través de l'observació del pacient.

Les preguntes seran molt similars a les d'una anamnesis amb una persona sense cap tipus de problemàtica. No obstant, és important fer èfesis en els símptomes freqüents d'un OPG i cal tenir en compte tota la problemàtica associada a la NF1.

Igual que en qualsevol examen optomètric infantil, és important valorar el temps per evitar la fatiga al pacient i aconseguir una millor col·laboració d'aquest. Per aquest motiu, s'aconsella realitzar l'anamnesis mentre es van duent a terme els altres exàmens.

## 2) AGUDESA VISUAL

És indispensable valorar l'AV en qualsevol examen optomètric<sup>1,4,8,15,21,23</sup>. Per tal d'obtenir resultats fiables i poder comparar les vistes consecutives, és important utilitzar optotips adaptats a l'edat i al desenvolupament cognitiu i que ens permetin obtenir resultats quantitatius i fiables. També és important que es segueixi al mateix mètode a l'hora de realitzar aquest examen en tots els pacients, altrament es podria sobreestimar l'AV i llavors els valors obtinguts en visites anteriors podrien no ser equivalents.

Normalment es realitza primer l'examen de forma binocular i després monocular.

La disminució de dues files d'AV pot ser un indicador de presència d'OPG o progressió d'aquest, és necessari descartar altres possibles causes com ambliopia o error refractiu.

## 3) DISCRIMINACIÓ DEL COLOR

La visió del color es pot veure afectada per la presència d'un OPG, per això, diversos autors recomanen fer-ne una valoració en els exàmens optomètrics<sup>1,4,8,15,21,23</sup>. Per determinar anomalies del color causades per un OPG es pot utilitzar el test de Ishihara monocular.

Aquest examen pot ser de gran ajuda en cas que hi hagi una disminució de l'AV, ja que si és causada per una ambliopia o error refractiu no hi ha d'haver anomalies del color. De forma que facilita el diagnòstic diferencial.

## 4) COVER TEST O HIRSCHBERG

És important descartar la presència d'estrabismes, ja que l'aparició d'aquests pot ser indicatiu d'OPG<sup>21</sup>.

## 5) MOTILITAT OCULAR

El creixement d'alguns hamartomes poden produir restriccions en la motilitat ocular en pacients amb NF1<sup>8</sup>. Per això, diversos autors recomanen fer una valoració de la motilitat ocular<sup>1,8,21,23</sup>.

## 6) REACCIÓ PUPIL·LAR A LA LLUM

Segons la localització de l'OPG, el pacient pot presentar un defecte pupil·lar aferent relatiu. Per aquest motiu, és recomanable realitzar aquesta prova i descartar el DPAR<sup>1,4,8,15,21,23</sup>.

## 7) PROVES DE CAMP VISUAL

Una alteració en el camp visual pot indicar la presència d'un glioma que compromet la via visual, a més pot ajudar a saber la localització d'aquest. Per aquest motiu, molts especialistes recomanen la seva exploració amb exàmens adaptats al pacient<sup>1,4,8,15,21,23</sup>.

La confrontació de camps pot servir per identificar alteracions en el camp visual de forma poc precisa, però en cas d'observar alguna anomalia es poden realitzar proves complementàries que ajudin a determinar la causa. Per fer-ho, és important utilitzar estímuls adaptats per captar l'atenció del pacient.

En pacients que presentin una bona col·laboració una campimetria amb l'opció SITA fast que permet obtenir valors més fiables.

## 8) EXAMEN REFRACTIU

És important valorar l'error refractiu, sobretot en els casos on l'AV estigui alterada per tal de detectar la causa d'aquesta pèrdua de visió.

En cas dubte o quan l'especialista ho cregui necessari, es pot recórrer a l'ús de cicloplègic per realitzar l'examen refractiu<sup>21</sup>.

## 9) BIOMICROSCOPIA

En la biomicroscòpia és important valorar l'anatomia de l'iris i la parpella, ja que hi pot haver presència de ptosis<sup>1,4,8,15,21,23</sup>. En cas de que el pacient presenti un glioma, es pot donar una proptosi que comprometi la còrnia.

## 10) OFTALMOSCÒPIA

L'oftalmoscòpia serveix per valorar la papil·la òptica, sobretot per descartar papil·ledema i atròfia. També permet valorar la presència de glaucoma<sup>1,8,21,23</sup>.

## 11) OCT

L'OCT serveix per quantificar el gruix de la capa de fibres nervioses, el volum macular i el gruix de GLC-IPL que poden ser indicatius de la presència d'un OPG<sup>1,23</sup>. A més, permet obtenir valors quantitius que es poden comparar en les visites consecutives. També permet valorar si hi ha papil·ledema i atròfia. A més, permet valorar la presència de glaucoma. Tot i això, només es podrà realitzar en aquells pacients que mostrin una bona col·laboració.

Campen C.J. i Gutmann D.H. (2018) i Bergqvist C. *et al.* (2020) recomana realitzar 9 d'aquestes proves en pacients amb NF1<sup>1,23</sup>.

Si les proves anteriors mostren alteracions que poden ser causades per la presència o progressió d'un OPG. Es pot recórrer a una ressonància magnètica per confirmar el diagnòstic.

També pot ser necessari valorar la PIO, ja que el glaucoma és freqüent en pacients amb NF1.

Aquest examen es pot complementar amb les proves que es creguin necessàries per l'edat i la simptomatologia del pacient. També cal tenir en compte que en els nens més petits o amb col·laboració pobra, algunes proves no es podran realitzar i s'haurà d'adaptar una mica l'examen a les seves capacitats.

## 9. PRONÒSTIC DE L'OPG ASSOCIAT A NF1

En el moment en què es diagnostica un glioma òptic en un pacient amb NF1, és difícil fer un pronòstic donat que l'OPG no sempre té el mateix comportament i hi ha molta variabilitat entre casos. S'ha observat pacients que presenten el tumor durant anys sense cap classe de molèstia, inclús en alguns casos l'OPG ha retrocedit i en alguns casos hi ha constància que el pacient ha recuperat la visió<sup>4</sup>. No obstant això, entre un terç i la meitat dels pacients poden patir problemes endocrins i una pèrdua de visió important degut a l'OPG, la qual en la majoria de casos no es recupera ni després de realitzar el tractament<sup>4</sup>. Per altra banda, encara que la majoria d'OPGs associats a NF1 són tumors benignes, s'han reportat casos en els quals el glioma pren un caràcter maligne<sup>1,4</sup>. Cal tenir en compte aquesta possibilitat, encara que es doni en poca freqüència.

Hi ha diverses hipòtesis sobre el motiu pel qual hi ha aquesta variabilitat com per exemple la mutació concreta que presenta el gen NF-1, però la realitat és que no se sap la causa per la qual en uns pacients l'OPG es comporta de forma silenciosa, mentre que en altres pren un caràcter agressiu. És a dir, no se sap el motiu pel qual en alguns casos el tumor no dona una gran problemàtica i es comporta d'una forma silenciosa, mentre que en altres pacients pren un caràcter més agressiu causant alteracions en el sistema visual entre altres.

Tanmateix, sí que hi ha diversos factors que s'han associat a un pitjor pronòstic tenint en compte dades estadístiques. Aquests factors són el sexe, la localització de tumor i l'edat del pacient. Tot i això, és molt difícil de predir si hi haurà una progressió del tumor o no.

Sobre el sexe del pacient, s'ha observat que les nenes tenen un risc major, són més vulnerables a patir una disminució de l'AV i hi ha més casos que requereixin tractament en comparació amb els nens. Per exemple, comprant pacients equivalents amb OPG al nervi òptic s'ha observat que una disminució de l'AV es produeix entre 5 i 10 vegades més en nenes que en nens<sup>1</sup>.

En quant a la localització, s'ha vist que els OPGs que afecten el tracte òptic, el nucli geniculat lateral, les radiacions òptiques o el còrtex visual primari son més agressius que els que es localitzen en el nervi i el quiasma òptic<sup>1</sup>.

L'edat també és un factor important, els tumors més agressius solen aparèixer abans dels 2 anys o posteriors als 8-10 anys, en comparació amb els gliomes que es presenten entre els 2 i els 8 anys<sup>1,4</sup>.



Campen C.J. i Gutmann D.H. informen de nous estudis realitzats amb tècniques de neuroimatge indiquen que una disminució de la matèria blanca al voltant de les radiacions òptiques pot anar associada a una futura pèrdua de visió<sup>1</sup>. Aquesta afirmació podria ajudar a predir pèrdues de visió per l'OPG.

En resum, encara que la mortalitat de pacients NF1 causada per OPG és baixa, pot produir alteracions que afecten en el dia a dia del pacient i en la seva qualitat de vida. Aproximadament només un terç dels nens amb OPG associat a NF1 requeriran tractament<sup>1</sup>. Trobar les causes de la variabilitat entre casos ajudaria a anticipar-se en la gestió d'aquests pacients. Malgrat que els factors descrits anteriorment poden ajudar a donar un pronòstic, el desconeixement sobre aquesta patologia fa que sigui una mica incert i cal fer més estudis.

## **10. TRACTAMENT DE L'OPG ASSOCIAT A NF1**

La decisió de tractar o no un pacient amb glioma a la via òptica per NF1 no està estandarditzada, l'especialista ha de valorar la progressió i repercussió del tumor en el pacient. En la majoria dels casos, es fa un seguiment per veure si hi ha progressió a nivell anatòmic del tumor o bé si empitjora la simptomatologia. Hi ha diversos factors que es tenen en compte a l'hora de decidir tractar al pacient.

Anatòmicament es té en compte si hi ha creixement o variació del tumor i les parts compromeses de la via visual. La localització també és important, ja que per exemple si el glioma es troba en el quiasma òptic, pot produir alteracions endocrines quan l'hipotàlem es veu compromès. La presència d'alteracions endocrines també es valoren a l'hora de decidir el procediment a seguir.

Els símptomes són indicadors de la repercussió que té el tumor en el pacient. Per això, és important valorar si hi ha símptomes neurològics. En general, no es solen tractar els pacients que no tenen una simptomatologia important que afecti en la qualitat de vida, simplement se'ls fa un seguiment per detectar una possible progressió del tumor.

En quan a visió, es considera un empitjorament una disminució de l'agudesesa visual, de la visió del color, progressió de defectes del camp visual i/o progressió de la proptosi<sup>4</sup>. Donada la repercussió que pot produir qualsevol alteració visual d'aquest tipus en el dia a dia del pacient, un empitjorament a nivell visual pot ser decisiu.

Al final, es prendrà la decisió de tractar el pacient tenint en compte tots aquests punts, els protocols dels diferents centres i la valoració de l'especialista.

Actualment, els tractaments més utilitzats són la quimioteràpia, la radioteràpia i la cirurgia. Encara que aquests tractaments són efectius en alguns casos, els tres tenen importants defectes i el seu ús té un risc important pel pacient. Per aquest motiu, hi ha diverses investigacions per trobar nous tractaments menys invasius.

### **10.1. QUIMIOTERÀPIA**

Antigament, per tractar els OPGs s'utilitzava la quimioteràpia en els nens més petits i la radioteràpia quan eren més grans. Actualment, això ha canviat, de forma que la quimioteràpia és la primera opció de tractament per a totes les edats<sup>4</sup>. En general, es recorre a la quimioteràpia per tractar els OPGs progressius o per millorar o estabilitzar l'agudesesa visual quan aquesta es veu perjudicada pel tumor.

S'han fet diversos estudis per veure com afecta la quimioteràpia en la visió dels pacients, no obstant això, no s'ha observat una clara millora de l'agudesesa visual després del

tractament<sup>4</sup>. En la majoria dels estudis realitzats s'utilitza una mostra que inclou OPGs esporàdics i OPGs associats a NF1, això pot donar a més error perquè encara que histològicament són iguals, s'ha observat que en la majoria dels casos no es comporten igual.

Alguns dels principis actius més utilitzats són: carboplatí, vincristina o leucristina, viniblastina, irinotecan i el bevacizumab conegut pel nom comercial d'Avastin<sup>23</sup>. El carboplatí administrat juntament amb la vincristina és la primera línia de tractament, però aquest conjunt té dos inconvenients: produeix una toxicitat que afecta la medulla òssia disminuint el nombre de cèl·lules sanguínies i plaquetes i la freqüent hipersensibilitat al carboplatí que afecta un 40% dels pacients<sup>4</sup>. Un dels avantatges d'aquest compost és que no hi ha evidències de que produeixi una toxicitat important a llarg termini<sup>4</sup>. Una alternativa quan es produeix aquesta hipersensibilitat al carboplatí, és l'ús de viniblastina, la qual té una eficàcia similar. Wu WS *et al.* va dur a terme una investigació comparant l'ús d'un tractament convencional a base de carboplatí, vincristina i etoposida i un tractament alternatiu compost pels mateixos principis actius i a més, bevacizumab<sup>24</sup>. El que es pretenia veure en aquest estudi és l'efectivitat del bevacizumab per tractar OPGs en nens. Els resultats van ser que el tractament amb bevacizumab aconseguia una regressió més elevada del tumor que el tractament convencional, en canvi l'AV no mostrava millora, igual que les reaccions adverses<sup>24</sup>. Per tant, tot apunta que aquest principi actiu pot prendre una gran importància en el futur pel tractament d'OPGs.

El que es pretén aconseguir fent ús d'aquests fàrmacs és estabilitzar la visió i el creixement del tumor. És important valorar els pros i contres de la quimioteràpia en cada cas, ja que els pacients amb NF1 tenen una predisposició a desenvolupar tumors malignes i la quimioteràpia pot afavorir aquesta situació degut a la seva toxicitat.

## **10.2. RADIOTERÀPIA**

La radioteràpia és un tractament que anteriorment s'havia utilitzat molt per tractar OPGs. Després de fer diversos estudis, s'ha vist que aquest tractament comporta uns danys col·laterals important com pèrdua de visió, disfuncions endocrines, problemes cognitius i inclús la mort<sup>4</sup>. A més, en un estudi s'ha demostrat que el 50% dels casos tractats amb radioteràpia, desenvolupen tumors secundaris<sup>4</sup>. Per aquest motiu, la radioteràpia s'ha deixat més de banda i la quimioteràpia ha pres un paper encara més important.

### **10.3. CIRURGIA**

La cirurgia s'utilitza en alguns casos concrets d'OPGs, però en la majoria de casos no és adequada donat el risc que comporta. Principalment s'utilitza en dos casos: quan l'OPG es troba al nervi òptic donant complicacions o bé quan es troba al quiasma i produeix un augment de la pressió intracranial<sup>4</sup>.

En els casos que l'OPG es localitza en el nervi òptic, el tumor pot produir una proptosi important que pot anar acompanyada de dolor, una desfiguració facial i inclús pot comprometre la còrnia<sup>4</sup>. A més, pot invadir l'orbita i causant una visió molt pobre<sup>23</sup>. Davant aquesta situació sí està indicada la cirurgia.

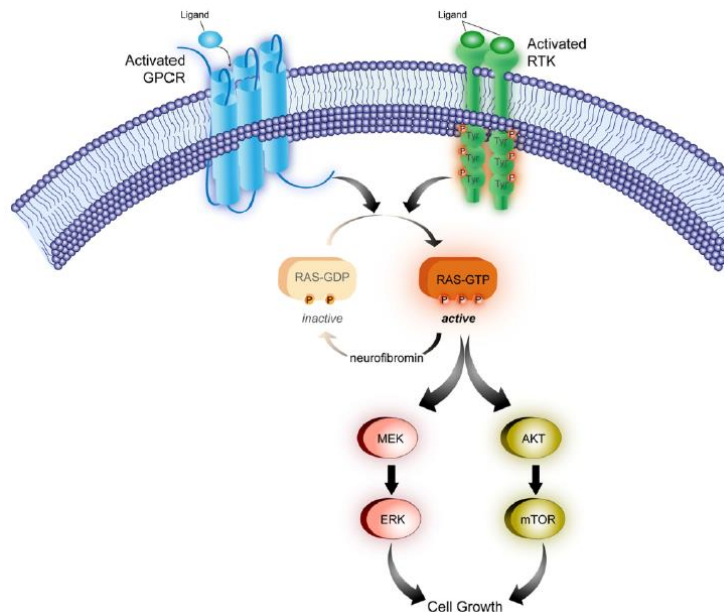
En general, quan hi ha afectació del quiasme no està indicada la cirurgia per risc visual, endocrí i cerebrovascular. No obstant això, en alguns casos es pot produir hidrocefàlia acompanyada d'un augment de la pressió intracranial que fa necessària una cirurgia per disminuir aquesta compressió.

En resum, tota cirurgia té el seu risc i tenint en compte que OPG es torba en una zona delicada s'ha de valorar cada cas, reservant-la per aquells casos especials que realment ho requereixin.

### **10.4. NOUS TRACTAMENTS**

Entre el 35 i el 50% dels nens amb OPG associat a NF1 presenten una disminució de l'AV<sup>1</sup>. Els tractaments amb quimioteràpia no mostren una millora de l'AV en la majoria dels casos. Per aquest motiu, s'estan investigant nous tractaments que es basen en els nous coneixements sobre l'alteració genètica que causa la NF1. El fet de conèixer millor com actua aquest gen possiblement farà més fàcil saber quin risc de progressió té cada pacient en funció de la mutació genètica que presenti cada individu, això permetrà fer un pronòstic més personalitzat i actuar de forma més eficaç.

Actualment s'estan duent a terme assajos per investigar l'ús d'Anti-Mek<sup>25</sup>. La NF1 ve causada per una anomalia en la proteïna neurofibromina que es troba en varis tipus de cèl·lules i està involucrada en el creixement cel·lular. En estats normals, aquesta proteïna activa l'enzim Ras-GTPasa, el qual converteix Ras-GTP actiu en Ras-PIB inactiu. La RAS-GTP forma part d'una via metabòlica que estimula el creixement cel·lular juntament amb altres elements que són: AKT, mTOR, ERK i MEK (Il·lustració 11). Per tant, en una persona amb NF1 on no actua de forma correcta la neurofibromina, les cèl·lules tenen alts nivells de Ras-GTP actiu i això causa la proliferació de cèl·lules tumorals. S'està investigant per aturar aquesta via metabòlica a través d'inhibidors de mTOR i MEK (Anti-MEK) .



*Il·lustració 11: Representació del paper de la neurofibromina i els diferents intermediaris en el creixement cel·lular.*

*Font: Optic Pathway Gliomas in Neurofibromatosis Type 1 per Campeon C.J. i Gutmann D.H.<sup>1</sup>*

Els resultats dels assajos amb inhibidors mTOR mostren una resposta menor que altres agents moleculars, però sí hi ha casos que mostren un bon control a llarg termini segons Packet R.J *et al.*<sup>25</sup>.

Els inhibidors de MEK mostren resultats més prometedors, s'estan duent assajos clínics amb nens amb NF1 comparant el selumetinib amb el conjunt carboplatí i vinicristina<sup>25</sup>. El selumetinib és l'inhibidor de MEK que ha mostrat més eficàcia en els estudis anteriors, s'ha observat que permet establir l'AV i el 40% dels casos reaccionen positivament<sup>25</sup>. No obstant això, també s'està treballant en altres principis actius que tenen un mecanisme d'acció similar i amb la possible combinació d'inhibidors mTOR i MEK. Hi ha certa reticència en fer assajos sobre aquesta última combinació per els possibles efectes adversos, donat que els dos provoquen toxicitat en la pell, en les mucoses i alteracions gastrointestinals<sup>25</sup>.

En ratolins femelles s'ha vist que l'activació de receptors d'estrogen de les cèl·lules microglia, un tipus de cèl·lules de la glia que permeten nodrir i eliminar producte de rebuig de les neurones i formen les baines de mielina, causen la pèrdua progressiva de cèl·lules ganglionars de la retina i una reducció del gruix de la capa de fibres nervioses de la retina<sup>1</sup>. Campeon C.J. i Gutmann D.H., indiquen que aquest fenomen podria iniciar una nova línia de tractament, ja que tot sembla indicar que amb la regulació de l'activació de microglies es podia evitar la pèrdua de visió associada a OPGs. A més, aquesta

podria ser la causa per la qual gènere femení és més vulnerable davant la pèrdua de visió per OPGs.

En l'article de Campen C.J. i Gutmann D.H, també es posa en manifest una altra possible via de tractament per evitar la pèrdua de visió causada pels OPGs associats a NF1. Aquesta nova via està basada en el fet que la neurofibromina està involucrada en la generació del cicle AMP (cAMP) i en el cas de que l'individu pateixi NF1 es redueix la quantitat de cAMP<sup>1</sup>. En ratolins s'ha observat que elevant els nivells de cAMP utilitzant un inhibidor de l'enzim responsable de la seva degeneració, eviten l'apoptosi de cèl·lules ganglionars. També s'ha observat que la micròglia està involucrada en aquest procés, ja que és la responsable d'alliberar neurotoxines que produeixen l'apoptosi de les cèl·lules ganglionars. En ratolins ja s'han provat tractaments que actuen davant aquest procés i s'ha vist una millora visual<sup>1</sup>. No obstant això, s'ha de tenir en compte que aquestes troballes s'han realitzat amb ratolins modificats genèticament i no en humans amb NF1, encara que anatòmicament les dues espècies tenen estructures similars, no són idèntics histològicament i pot no ser aplicable en humans.

Per altra banda, també s'estan fent estudis d'immunoteràpia amb nens amb OPG associat a NF1<sup>25</sup>. Encara que aquesta via està en evolució, possiblement en futur la immunoteràpia prendrà una gran importància en el tractament d'OPGs.

Existeixen diverses vies d'investigació per donar solució als OPGs associats a NF1, degut a que els tractaments actuals tenen certes limitacions. Es pretén aconseguir fàrmacs amb una millor eficàcia i amb menys efectes adversos que els tractaments actuals.

## 11. CONCLUSIONS

1 de cada 2500-3000 persones pateix neurofibromatosi tipus 1 i encara que pot semblar un valor molt baix, és la patologia neurocutània més freqüent. És causada per una alteració genètica que dóna lloc a una anomalia en la proteïna neurofibromina. És una patologia hereditària que es caracteritza per la presència de neurofibromes al llarg del sistema nerviós i està associada a varies alteracions, entre elles cognitives, visuals i ósses. Encara que es pot realitzar un estudi genètic, es sol diagnosticar a partir d'un criteri mèdic.

Algunes de les manifestacions visuals més freqüents de la neurofibromatosi tipus 1 són el glioma en la via òptica, el neurofibroma plexiforme, els nòduls de Lisch, displàsia orbital i el glaucoma. Per la qual cosa, quatre dels criteris que s'utilitzen per fer un diagnòstic de la NF1 estan involucrats amb el sistema visual, aquests són el glioma en la via òptica, els nòduls de Lisch, la displàsia orbital i el neurofibroma plexiforme orbital. També són freqüents els nòduls en la coroides que podrien formar part en un futur dels criteris de diagnòstic de la NF1 donat la seva aparició en edats primerenques i les millores tecnològiques en quant a la seva detecció.

El glioma en la via òptica és la principal complicació oftalmològica que presenten els pacients amb NF1. De fet, entre un 15 i un 20% dels nens amb NF1 patiran un OPG. L'OPG està classificat com a astrocitoma pilocític, i en general, presenta una taxa de creixement baixa i és benigne. No obstant això, a vegades pot prendre un comportament agressiu i inclús pot agafar un caràcter maligne. Encara que la mortalitat és baixa, si pot tenir una important repercussió en la visió del pacient i, en conseqüència, en la seva qualitat de vida. L'OPG sol aparèixer en edats primerenques i la seva incidència disminueix en funció de l'edat, per aquest motiu es recomanen cribratges freqüents per a la seva detecció en nens amb NF1.

Aproximadament la meitat dels pacients amb NF1 són simptomàtics i poden presentar proptosis, disminució de l'AV, alteracions del CV, DPAR i alteracions en la papil·la òptica com edema o atròfia.

Existeixen diversos exàmens que poden servir per tal de detectar un OPGs. Una de les coses que s'han de tenir en compte és que la majoria de pacients són nens i que la NF1 pot anar associada a problemes cognitius i, en conseqüència, cal adaptar cada examen a les capacitats del pacient. A part d'això, es dóna preferència a exàmens quantitius que permetin comparar els resultats amb les visites rutinàries següents. Per això, també és important seguir el mateix mètode a l'hora de realitzar les proves.

L'anamnesi forma part de l'examen optomètric i donat que aproximadament la meitat dels pacients amb OPG presenten símptomes, és important detectar si el pacient ha notat pèrdua de visió, desvia algun ull, presenta cefalea de forma freqüent, té convulsions, nàusees, vòmits o pubertat precoç. També a través de l'observació és important detectar ptosi, proptosi, nistagme o torticollis que puguin ser degudes a posicions de bloqueig. El conjunt d'aquests símptomes es tindran en compte a l'hora de decidir el tractament i la gestió del pacient.

Un dels primers signes que pot aparèixer degut a la presència d'un OPG és la pèrdua de visió, la qual es pot detectar amb un test d'agudeses visual. Aquest examen és bàsic en els cribratges per a OPGs associats a NF1 i també és útil un cop diagnosticat per detectar si hi ha progressió. La disminució de dues files d'AV justifica la ressonància magnètica. No obstant això, primer cal descartar ambliopia, un error refractiu o bé la falta de cooperació per fer un diagnòstic diferencial.

Alguns dels exàmens que poden ajudar a fer el diagnòstic diferencial per la disminució de l'agudeses visual són: el test d'Ishihara, examen refractiu i el Cover Test. En el cas que hi hagi una anomalia del color a part de la disminució de l'AV, possiblement el pacient presenti un OPG perquè ni amb l'error refractiu ni amb l'ambliopia no hi hauria d'haver alteració en la visió del color. L'examen refractiu, el qual es pot realitzar amb cicloplegia, servirà per descartar un error refractiu. L'ambliopia sol ser causada per una anisometropia, un estrabisme o bé per oclusió. En el cas que vingui donada per anisometropia es detectarà en l'examen refractiu, si és per estrabisme possiblement es detectarà en el cover test i si és per una ptosi de la parpella que està causant una oclusió, es detectarà a partir de l'examinació de l'anatomia ocular del pacient. No obstant això, tant la ptosis com l'estrabisme poden estar associats també a l'OPG. En el cas que l'especialista sospiti d'una falta de cooperació es pot repetir l'examen en un altre moment i també es pot ajudar d'altres proves com l'OCT.

La OCT s'ha començat a utilitzar recentment, els nous estudis són prometedors i donat que és un examen breu, poc invasiu i poc costós comparat amb la ressonància magnètica, possiblement cada vegada s'utilitzarà més en els cribratges d'OPGs. Els valors que cal observar en deteniment són el gruix de la capa de fibra nervioses (RNFL), el gruix de GLC-IPL i el volum macular. La disminució d'aquests valors pot ser indicador de la presència d'un OPG i la disminució de l'AV.

Els potencials evocats visuals s'utilitzen ocasionalment, però no solen formar part dels cribratges visuals per la detecció d'OPGs i estan en desús.

El camp visual, tot i ser una prova que es pot veure alterada per la presència d'un OPG, és complicat d'analitzar pel fet que els pacients a aquestes edats no solen presentar una



atenció suficient per a realitzar un examen llarg com la campimetria computeritzada estàndard. Per aquest motiu, en els cribratges es pot realitzar una confortació de camps amb estímuls adaptats i en els pacients més grans es pot realitzar una campimetria amb l'opció SITA fast.

La ressonància magnètica és la principal tècnica que permet fer un diagnòstic d'un OPG. El seu ús de forma rutinària permet diagnosticar de forma precoç l'OPG, encara que son diversos estudis els que apunten que no hi ha un clar benefici a llarg termini en la detecció precoç d'OPGs asimptomàtics. A més, té un seguit d'inconvenients com és el cost econòmic i el fet de ser una prova invasiva en edats pediàtriques per requerir d'anestèsia general. Tot això fa que, en general, no es recomani aquesta prova de forma rutinària i es reservi per la confirmació del diagnòstic quan els símptomes o els resultats de l'examen visual apuntin a la presència d'un OPG.

La majoria de centres especialitzats disposen d'un protocol per realitzar les visites rutinàries en nens amb NF1. No obstant això, existeix molta diversitat entre aquests protocols i la gestió d'aquests pacients. No es posen d'acord en quant a les proves a realitzar, la freqüència dels cribratges i fins a quina edat s'han de realitzar. En general, es recomanen visites anuals fins als 8 anys amb proves d'AV, Cover Test, motilitat ocular, visió del color, reflexa pupil·lar, examen refractiu amb cicloplègic, oftalmoscòpia, biomicroscòpia i camp visual. A partir dels 8 anys hi ha bastant diversitat en quant a gestió, en general, es realitzen visites més espaiades fins aproximadament als 18 anys encara que a vegades allarguen fins als 25 i alguns especialistes deixen de realitzar-les abans. L'OCT de moment no forma part dels testos més utilitzats en els cribratges, ja que és relativament recent que s'han vist les seves possibles aplicacions en aquest camp. De forma que possiblement, en el futur, si prendrà un paper més important. Les tècniques de neuroimatge, en general, només s'aconsellen per diagnosticar l'OPG quan els símptomes i resultats de l'examen visual justifiquen la possible presència d'un OPG.

La proposta de rutina d'examen visual exposada en aquest treball està basada en la recerca bibliografia, recollint les idees de diferents especialistes, però caldria veure si a nivell pràctic és viable. Consisteix en visites semestrals fins als 2 anys, anuals dels 2 als 8, bianuals dels 8 als 18 i espaiar-les fins als 25 anys. Amb un examen que conté l'anamnesi, AV, visió del color, Cover Test o Hirschberg, motilitat ocular, reacció pupil·lar a la llum, CV, examen refractiu, biomicroscòpia, oftalmoscòpia i OCT. En edats més primerenques algunes d'aquestes proves s'hauran d'adaptar al pacient o potser no es podran realitzar. També contempla la possibilitat d'afegir proves quan els símptomes justifiquin l'ús d'aquestes com la RM o la tonometria per calcular la PIO.

Un cop diagnosticat l'OPG, és complex realitzar un pronòstic, ja que si s'ha vist que hi ha factors com el sexe, l'edat i la localització del tumor que poden orientar sobre els riscos. Però tot i això, falten més estudis per determinar la variabilitat en el comportament dels OPGs i la causa del comportament agressiu en casos determinats. Això contribuiria en la millor gestió dels pacients.

En el cas que l'OPG suposi un risc per la vida o visió del pacient i s'ha de recórrer al tractament, es disposa de diversos camins. La quimioteràpia és el tractament més utilitzat en l'OPG, no obstant això la seva toxicitat suposa un gran inconvenient. La radioteràpia no s'utilitza gaire donat que pot afavorir el desenvolupament de tumors secundaris i a part, pot produir seqüeles importants. La cirurgia es reserva per casos molt concrets donat el risc que comporta per al pacient. Estan sorgint nous tractaments i s'estan fent investigacions per obtenir nous fàrmacs per solucionar les mancances dels que s'utilitzen actualment i possiblement en futur es podran utilitzar.

En resum, segurament es podria fer una millor gestió dels pacients amb NF1 si els especialistes es posessin d'acord i es fes un protocol a seguir per tots els centres que realitzen cribratges en aquests pacients. A més, els nous estudis, tècniques i coneixements sobre genètica i metabolisme possiblement podran ajudar a fer un millor pronòstic i obtenir tractaments més eficients i amb menys efectes adversos.

## 12. REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Campen, C. J. & Gutmann, D. H. Optic Pathway Gliomas in Neurofibromatosis Type 1. *J. Child Neurol.* **33**, 73-81 (2018).
2. Jiménez Caballero, P. E. *et al.* Manifestaciones clínicas y neurorradiológicas en los adultos con neurofibromatosis tipo 1. *Neurologia* **28**, 361-365 (2013).
3. Ly, K. I. & Blakeley, J. O. The Diagnosis and Management of Neurofibromatosis Type 1. *Med. Clin. North Am.* **103**, 1035-1054 (2019).
4. Kinori, M., Hodgson, N. & Zeid, J. L. Ophthalmic manifestations in neurofibromatosis type 1. *Surv. Ophthalmol.* **63**, 518-533 (2018).
5. Morales, J., Chaudhry, I. A. & Bosley, T. M. Glaucoma and Globe Enlargement Associated with Neurofibromatosis Type 1. *Ophthalmology* **116**, 1725-1730 (2009).
6. Bonhost, M., Packer, R. J. & Frappaz, D. Pilocytic astrocytomas. en *Handbook of Clinical Neurology* 329-344 (2016).
7. Wan, M. J. Optic Pathway Gliomas in Children. *Am. Acad. Ophthalmol.* (2015).
8. Cassiman, C., Legius, E., Spileers, W. & Casteels, I. Ophthalmological assessment of children with neurofibromatosis type 1. *Eur. J. Pediatr.* **172**, 1327-1333 (2013).
9. Beres, S. J. & Avery, R. A. Optic pathway gliomas. *J. Pediatr. Neurol. JPN; New York* **15**, 221-227 (2018).
10. Avery, R. A. *et al.* Visual outcomes in children with neurofibromatosis type 1 and orbitotemporal plexiform neurofibromas. *Am. J. Ophthalmol.* **155**, 1089-1094.e1 (2013).
11. Schiefer, U., Wilhelm, H. & Hart, W. *Clinical Neuro-Ophthalmology.* (2007).
12. Remington, L. A. Visual Pathway. en *Clinical Anatomy of the Visual System* 232-253 (2005). doi:10.1016/B978-0-7506-7490-4.50017-X.
13. Liu, A. & Sanguino, L. Right lateral geniculate nucleus infarct presenting as a left monocular temporal hemianopia. *Clin. Case Reports* **7**, 1226-1229 (2019).
14. Robert-Boire, V., Rosca, L., Samson, Y., Ospina, L. H. & Perreault, S. Clinical Presentation and Outcome of Patients With Optic Pathway Glioma. *Pediatr. Neurol.* **75**, 55-60 (2017).
15. Avery, R. A. *et al.* Visual acuity in children with low grade gliomas of the visual pathway: Implications for patient care and clinical research. *J. Neurooncol.* **110**, 1-7 (2012).

16. Leone, J. F., Mitchell, P., Kifley, A. & Rose, K. A. Normative visual acuity in infants and preschool-aged children in Sydney. *Acta Ophthalmol.* **92**, e521-e529 (2014).
17. Hepokur, M. & Sarici, A. M. Investigation of retinal nerve fiber layer thickness and ganglion cell layer-inner plexiform layer thickness in patients with optic pathway gliomas. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **256**, 1757-1765 (2018).
18. Topcu-Yilmaz, P., Kasim, B. & Kiratli, H. Investigation of retinal nerve fiber layer thickness in patients with neurofibromatosis-1. *Jpn. J. Ophthalmol.* **58**, 172-176 (2014).
19. Zahavi, A. *et al.* Use of Optical Coherence Tomography to Detect Retinal Nerve Fiber Loss in Children With Optic Pathway Glioma. *Front Neurol* (2018).
20. Avery, R. A. *et al.* Intra- and inter-visit reproducibility of ganglion cell-inner plexiform layer measurements using handheld optical coherence tomography in children with optic pathway gliomas. *Am. J. Ophthalmol.* **158**, 916-923.e1 (2014).
21. Caen, S., Cassiman, C., Legius, E. & Casteels, I. Comparative study of the ophthalmological examinations in neurofibromatosis type 1. Proposal for a new screening algorithm. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* **19**, 415-422 (2015).
22. Parkhurst, E. & Abboy, S. Optic gliomas in neurofibromatosis type 1. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus* **53**, 334-338 (2016).
23. Bergqvist, C. *et al.* Neurofibromatosis 1 French national guidelines based on an extensive literature review since 1966. *Orphanet J. Rare Dis.* **15**, 1-24 (2020).
24. Wu, W. S. (Department of Pediatrics, Beijing Shijitan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100038, C. *et al.* Effect of bevacizumab in treatment of children with optic pathway glioma. (2019).
25. Packer, R. J. *et al.* Implications of new understandings of gliomas in children and adults with NF1: report of a consensus conference. *Neuro. Oncol.* (2020).
26. Inal, A. *et al.* Comparison of visual acuity measurements via three different methods in preschool children: Lea symbols, crowded Lea symbols, Snellen E chart. *Int. Ophthalmol.* **38**, 1385-1391 (2018).
27. Christoforidis, G. A. Low-Grade Astrocytomas. en *Handbook of Neuro-Oncology NeuroImaging* 341-354 (2008).
28. Pinna, V. *et al.* Prevalence, Type, and Molecular Spectrum of NF1 Mutations in Patients with Neurofibromatosis Type 1 and Congenital Heart Disease. 1-14 (2019).

