Nörokütanöz Hastalıklarda Göz Bulguları

Ocular Findings in Neurocutaneous Diseases

Haluk Hüseyin GÜRSOY[a],
Onur ÖZALP[a]

[a]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Göz Hastalıkları ABD,
Eskişehir, TÜRKİYE

Yazışma Adresi/*Correspondence:*
Haluk Hüseyin GÜRSOY
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Göz Hastalıkları ABD,
Eskişehir, TÜRKİYE
hhgursoy@hotmail.com

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:
Gürsoy HH, Özalp O. Nörokütanöz hastalıklarda göz bulguları. Çarman KB, editör. Nörokütanöz Hastalıklar. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.42-7.

ÖZET Nörokütanöz sendromlar, başlıca santral sinir sistemi, deri ve göz olmak üzere tüm sistemleri tutabilen bir grup genetik hastalıktır. 1923 yılında Jan van der Hoeve tarafından fakomatozlar olarak da tanımlanan nörokütanöz hastalıklar içinde; nörofibromatozis, tuberoz skleroz, Von Hippel-Lindau, Sturge-Weber, ataksi-telenjiektazi öncelikle tanımlanmış olup sonraki dönemde birçok nörokütanöz sendrom olduğu literatürde bildirilmiştir. Birçok sistem tutulumu nedeniyle multidisipliner yaklaşım gereken bu hastalarda, görme kaybına kadar gidebilen göz bulguları hastalığın ilk belirtisi olabilmektedir. Bu sebeple hastaların göz bulgularının erken tanınması ve tedavisi önemlidir. Bu derlemede sık görülen nörokütanöz sendromların göz bulguları değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Nörokütanöz; sendrom; oküler; fakomatozlar

ABSTRACT Neurocutaneous syndromes are a group of genetic diseases that can involve all systems, primarily the central nervous system, skin and eyes. In neurocutaneous diseases which were also defined as phacomatoses by Jan van der Hoeve in 1923, neurofibromatosis, tuberous sclerosis, Von Hippel-Lindau, Sturge-Weber, ataxia-telangiectasia have been identified first, and many neurocutaneous syndromes have been reported in the literature that in the next period. In these patients who require a multidisciplinary approach due to many system involvement, ocular findings that may lead to vision loss may be the first sign of the disease. For this reason, early recognition and treatment of the ocular findings of the patients is important. In this review, ocular findings of common neurocutaneous syndromes were evaluated.

Keywords: Neurocutaneous; syndrome; ocular; phacomatoses

Fakomatozlar olarak da bilinen nörokütanöz sendromlar; deri, santral ve periferik sinir sistemini ön planda etkileyen konjenital hastalıklardır.[1] Başlıca nörofibromatozis, tuberoz skleroz, Von Hippel-Lindau, Sturge-Weber, ataksi-telenjiektazi tanımlanmış olup zaman geçtikçe birçok nörokütanöz sendrom olduğu literatürde bildirilmiştir.[2]

Fakomatozların patogenezinde, embriyonik ektodermden köken alan ve cilt ile gözdeki melanositlerin, periferik sinirlerdeki Schwann hücrelerinin, leptomeninkslerin, adrenal medulladaki kromaffin hücrelerin, membranöz kemik ve oküler globun çoğunluğunun kaynağı olan nöral krest hücrelerinde anormal oluşum, migrasyon ve farklılaşma süreçlerinin rol aldığı bildirilmektedir.[2,3]

Nörokütanöz sendrom olarak düşünülen olguların tanı kriterleri içinde olması ve morbiditeye yol açması sebebiyle göz bulgularının tanınması önem kazanmaktadır. Yakın kızılötesi yansıma (NIR) ve optik koherens tomografi (OKT) gibi görüntüleme tekniklerinin gelişmesi, bu hastalıkların göz tutulumlarının daha erken tanınmasında ve lezyonların takibinde fayda sağlamıştır.[4] Bu derlemede sık görülen nörokütanöz sendromların göz bulguları değerlendirilmiştir (Tablo 1).

TABLO 1: Nörokütanöz hastalıklarda göz tutulumu.

Sendrom	Ön segment	Arka segment	Optik sinir	Orbita
Nörofibromatozis tip 1	■ Lisch nodülleri ■ Glokom ■ Kalınlaşmış korneal sinirler	■ Koroidal nodül ■ Retinal kapiller hemanjiom ■ Astrositik hamartom ■ Retina-retina pigment epitelin kombine hamartomu ■ Epiretinal membran ■ Sektörel retinitis pigmentosa	■ Optik yolak gliomu ■ Miyelinli sinir lifi	■ Nörofibroma ■ Sfeonid kemik displazisi
Nörofibromatozis tip 2	■ Arka subkapsüler katarakt ■ Arka kortikal katarakt	■ Retina-retina pigment epitelin kombine hamartomu ■ Astrositik hamartom ■ Retina pigment epitel hipertrofisi ■ Epiretinal membran	■ Optik sinir kılıfı menenjiomu ■ Papilödem ■ Optik atrofi	
Tuberoz skleroz	■ İris ve siliyer cisim hamartomu ■ İris kolobomu ■ İriste depigmentasyon	■ Retinal hamartom ■ Retina pigment epitel değişikliği ■ Koroidal kolobom	■ Papilödem ■ Optik atrofi	■ Palpebral anjiofibroma
Sturge-Weber sendromu	■ Glokom; • Buftalmus • Korneal haze • Megalokornea ■ Konjonktival damarlarda genişleme	■ Koroidal hemanjiom • Retina pigment atrofisi • Subretinal hemoraji • Seröz retina dekolmanı • Kistoid makular ödem	■ Papilödem ■ Optik sinir kolobomu	■ Üst göz kapağında porto şarabı lekesi
Von Hippel-Lindau	■ Neovasküler glokom	■ Retinal kapiller hemanjiomlar • Eksüdasyon • Vitreus hemorajisi • Traksiyonel retina dekolmanı	■ Papilödem	
Ataksi-telenjiektazi	■ Konjonktival telenjiekteziler			

NÖROFİBROMATOZİS TİP 1 (NF1)

Otozomal dominant genetik geçiş gösteren ve en sık görülen fakomatozdur.[5] İris stromasında melanositik hamartom olan keskin sınırlı, kubbe şeklinde pigmente lisch nodülleri, NF1'de en sık görülen göz tutulumudur (Resim 1).[5] Lisch nodülleriyle karışabilen iris nevüsleri ise düz veya hafif eleve, sınırları keskin olmayan yoğun pigmentli lezyonlar olarak izlenir.[6] Lisch nodülleri, güneş ışığına daha çok maruz kalma ve pigmentasyon artışı sebebiyle irisin alt yarısında üst yarıya göre daha sık görülür.[7] Lisch nodülünün yaşlara göre dağılımını inceleyen bir çalışmada; 3 yaş altında %5, 3-4 yaş aralığında %42, 5-6 yaş aralığında %55 oranında ve 21 yaş üzeri tüm kişilerde saptandığı görülmüştür.[6] Bu nedenle NF1 tanı



RESİM 1: İriste lisch nodülleri.

kriterinde yer alan lisch nodüllerinin çocuklarda görülmemesi NF1 tanısını ekarte ettirmemektedir. Sıklıkla bilateral ve çok sayıda görülen lisch nodülleri segmental nörofibromatozis olgularında ise kütanöz lezyonların olduğu yüz yarısında tek gözde izlenmektedir.[8] Lisch nodülleri, iyi huylu olması ve görme kaybına yol açmaması nedeniyle tedaviye gereksinimi yoktur.[2]

Optik yolak gliomları; NF1 tanı kriterleri içinde yer alan, görme kaybına yol açan en önemli lezyonlardır ve hastaların %5'i ile %25'i arasında görülmektedir.[4,9] Tipik olarak optik siniri tutan düşük grade pilositik astrositom olan gliomlar genellikle asemptomatik seyir gösterirken, tutulduğu bölgeye göre hastada görme keskinliğinde azalma, renkli görmede bozulma, görme alanı defekti, relatif afferent pupil defekti, propitozis, strabismus, nistagmus ve puberte prekoks görülebilir.[2,10] Sekiz yaşından büyük çocuklarda optik gliom görülme riski azaldığı için 8 yaşında kadar her yıl, 8-18 yaş aralığında ise iki yılda bir detaylı göz taramasının yapılması önerilmektedir.[11,12] NF1 ilişkili optik gliomlu hastalarda ise tanı aldıktan sonraki ilk yıl içinde üç ayda bir, sonraki dönemde aralık açılarak takibi önemlidir.[11] Tanı amaçlı beyin ya da orbita manyetik rezonans (MR) görüntüleme göz hekimi tarafından şüpheli lezyon fark edildiğinde ve takiplerde göz kontrolleri ile eş zamanlı ya da daha az sıklıkla yapılması önerilmektedir.[11] Semptomatik optik yolak gliomlarında, vinkristin ya da sisplatin gibi kemoterapötik ilaçlar kullanılabilmektedir.[13] Çok küçük çocuklarda radyoterapi; nörolojik komplikasyonlara, Moyamoya hastalığı gibi vasküler patolojilere yol açabilmesi ve sekonder malignite geliştirme riski nedeniyle genellikle tercih edilmemektedir.[14,15] Cerrahi tedavi genellikle önerilmemekle birlikte ciddi proptozis olan veya yoğun kiazmal gliomları çıkarmak için bazen cerrahi müdahale yapılabileceği belirtilmiştir.[15] Spesifik mTOR inhibitörü olan rapamisinin in vitro astrosit büyümesini azaltığı ve optik gliom ve pleksiform nörofibrom tedavisinde alternatif olabileceği düşünülmektedir.[16,17]

Nörofibromalar iyi huylu cilt tümörü olup göz kapağı, kaş bölgesi ve orbitada tutulum gösterebilirler ve NF1 hastalarının %10'undan azında görülmektedir.[5, 9] Palpasyonla yumuşak ve solucan torbası hissi uyandıran nörofibromalar göz kapağında asimetrik pitoza yol açan S şeklinde deformite olarak görülür.[4,5] Nodüler tiptekilere daha sık rastlanırken pleksiform tip nörofibromalar klinik olarak daha anlamlıdır ve propitozis, strabismus, ambliyopi ve kemik deformitesine yol açabilir.[2,5] Orbital pleksiform nörofibromalar ile ilişkili olan sfenoid kemik displazisi NF 1'de izlenebilir ve sonuç olarak orbita içine temporal lob protrüde olarak kalp atımıyla senkronize pulsatil propitozis meydana gelir.[4] Nörofibromaların tümör lokasyonu ve yüksek kanama riskleri nedeniyle cerrahi girişimler oldukça zorludur ve bu sebeple tedavide başlıca kinaz inhibitörleri, mTOR inhibitörleri ve fibroblast inhibitörleri gibi ajanlar önerilmektedir.[9,18]

Nörofibromatozis tip 1'li hastalarda birçok patojenik mekanizma ile gelişebilen glokom, sık görülmemekle birlikte doğumda ya da erken çocukluk döneminde gelişebilir.[19] En sık neden nörofibromatöz infiltrasyonu ve obstrüksiyonu sonrası aköz drenajın bozulması iken siliyer cisim infiltrasyonu ile sekonder açı kapanması, açıda sineşiyel kapanma ve neovasküler glokom gelişebilir.[19,20]

Korneal sinir disfonksiyonu ve kornea epitelinde değişikliğe yol açan korneal sinirlerde kalınlaşma, muhtemel akson ve Schwann hücrelerindeki genetik değişikliklere bağlı olduğu düşünülmektedir.[21,22]

Koroidal nodülleri, fundus muayenesi ve flurosein anjiografi ile belirlemek zor olabilmekle birlikte indosiyanin yeşili anjiografi ile nodülü çevreleyen koryokapilleriste gecikmiş perfüzyon izlenir.[4,23]

Retina tutulumunun daha az görüldüğü NF1 hastalarında, çok sayıda retinal kapiller hemanjiom, astrositik hamartomlar ve retina-retina pigment epitelin kombine hamartomu görülebilir.[24] Ek olarak epiretinal membran, sektörel retinitis pigmentosa ve miyelinli sinir lifi görülebilir.[19]

NÖROFİBROMATOZİS TİP 2 (NF2)

NF 1'e kıyasla daha az sıklıkta görülen ve otozomal dominant kalıtımı olan NF 2'de en sık bulgu olarak vestibüler schwannomaya rastlanır.[25] Göz bulguları NF 1'den daha az görülmekte ancak görmeyi yüksek oranda tehdit etmektedir.[25] Lisch nodülleri NF 2'de tipik değildir.[26] Arka subkapsüler katarakt ve arka kortikal katarakt hastaların çoğunda görüldüğü bildirilmiştir.[27] Optik sinir kılıfı menenjiomları NF 2'de görülen karakteristik tümörlerdir.[28] Retina-retina pigment epitelin kombine hamartomu, astrositik hamartomlar, retina pigment epitel hipertrofisi, epiretinal membran gibi görme kaybına yol açan lezyonlar da rastlanmaktadır.[29] Ek olarak intrakraniyal tümörlere sekonder papilödem, optik atrofi, anormal vestibulo-oküler refleks, strabismus, lagoftalmus ve buna bağlı korneal ekspojur keratopati meydana gelebilmektedir.[19,30]

TUBEROZ SKLEROZ (TS)

Otozomal dominant kalıtımı olan TS hastalarının yarısına yakınında oküler tutulun saptanmakta olup en önemlisi tanı kriterleri arasında da yer alan retinal hamartomlardır (Resim 2 A ve C).[19] Çocukluk döneminde de sıklıkla gözlenen hamartomlar morfolojik özelliklerine göre üçe ayrılırlar.[31] Kalsifiye olmayan yarı saydam özellikte olan düz tip hamartomlar en

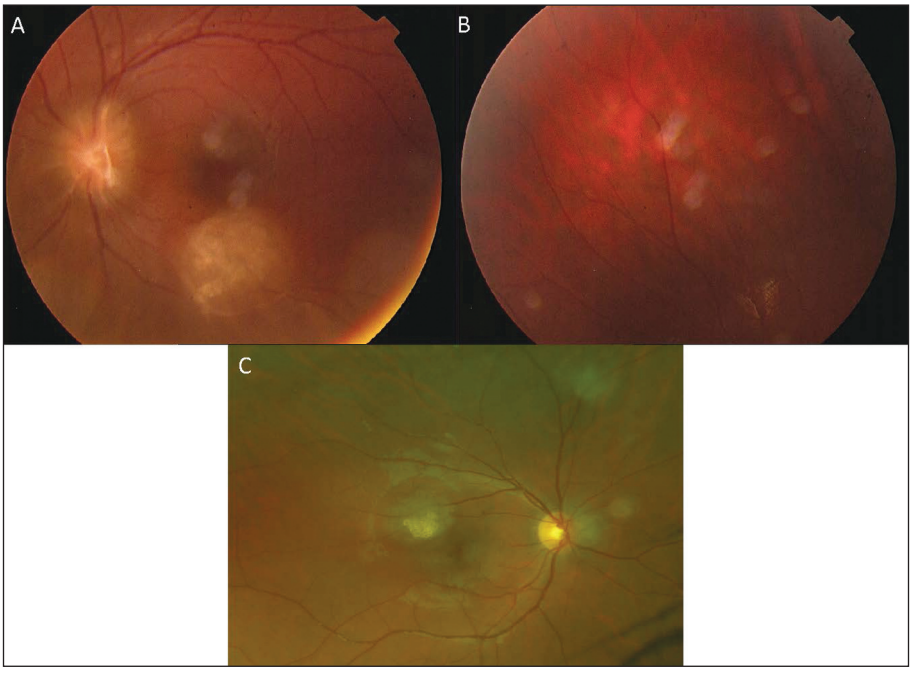
sık görülen tiptir ve genellikle perifer retinada yerleşir.[19,31] Genellikle bir damar yanında yerleşim gösteren düz tip hamartomlar, kesintili bir görünüme sahip olurlar ve eşlik eden bu damarlaın frajil yapısı nedeniyle vitreus kanaması meydana gelebilir.[4] Nodüler tip, fundusta herhangi bir bölgede ancak sıklıkla optik disk çevresinde arka kutupta yerleşim gösteren kalsifiye, kabarık "dut benzeri" lezyonlardır.[19,31] Kalsifiye olma özelliği sebebiyle B-scan ultrasonografide yüksek dansiteli olarak izlenirler.[4] Ara tip hamartomlar ise her iki tipin özelliğine sahip plak benzeri geçiş lezyonlarıdır.[31] Düz tipte olan hamartomlar yarı saydam olmaları sebebiyle oftalmoskopik muayenede belirlenemeyebilir; bu durumda hastalara flurosein anjiografi ya da OKT ile değerlendirme yapılmalıdır.[4] Lezyonların genellikle makula dışı bölgede yerleşmesi sebebiyle görme keskinliği etkilenmez ve takip edilmesi yeterlidir ancak optik disk hamartomlarında mekanik bası etkisiyle görme keskinliğinde azalma olabilir ve görme alanı defektlerine rastlanabilir.[32]

Retina pigment epitel hipertrofisine bağlı hiperpigmentasyon ve delikli görünüm yaratan hipopigmentasyon alanarı gibi retina pigment epitel değişikliklerine rastlanabilir (Resim 2 B).[33] Bunların dışında palpebral anjiofibroma, strabismus, iris ve siliyer cisim hamartomları, iris ve koroidal kolobomlar ve iriste depigmentasyon görülebildiği belirtilmiştir.[2, 31] İnatçı nöbeti olan TS'li olgularda kullanılan vigabatrin retinaya toksik olup görme keskinliğinde azalma ve görme alanı kaybı meydana getirebilmektedir.[34,35] Bu nedenle vigabatrin tedavisi alan olguların göz hekimi tarafından yakın aralıklarla izlenmesi önerilmektedir.

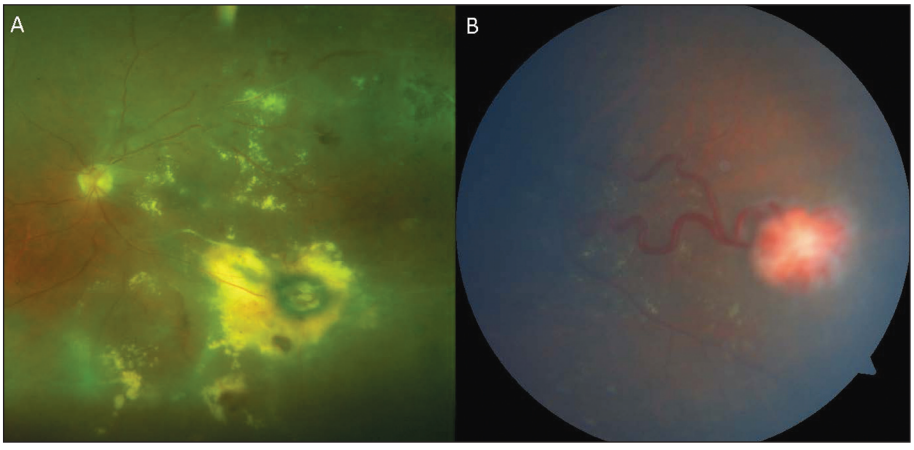
STURGE-WEBER SENDROMU (SWS)

Sporadik olarak gelişen SWS'nin ilk lezyonunun 4 ile 8. gestasyon haftalarında başladığı öne sürülmektedir.[19] Trigeminal sinirin oftalmik dalının innerve ettiği bölgede yer alan üst göz kapağı ve konjonktivada porto şarabı lekesi olarak da adlandırılan nevüs flammeus tutulumu görülür.[19] Nevüs flammeus ile aynı yüz yarısında görülebilen koroidal hemanjiomlar, fundusa parlak kırmızı bir görünüm veren "domates ketçabı" olarak isimlendirilen, çok sayıda kalınlaşmış koroid damarlarından oluşur.[5,36] Tek yüz yarısında nevüs flammeusu olan ancak bilateral tutulumlu koroid hemanjiomlarına da rastlanılmıştır.[37] Bazı koroid hemanjiomları retina pigment atrofisi, subretinal hemoraji, seröz retina dekolmanı ya da kistoid makular ödeme yol açarak görme kaybına neden olabilirler.[5,38]

Glokom, sık görülen göz tutulumu olup tek ya da çift taraflı olabilmektedir.[5] Tek taraflı olduğunda nevüs flammeus ile aynı yüz yarısında gelişmekte ve yüksek oranda ilişkili olduğu bildirilmiştir.[5] Glokomun konjenital olması ya da ilk 2 yıl içinde gelişmesi durumunda buftalmus, korneal haze ve megalokornea gibi korneal değişiklikler gelişebilir.[39] Erken başlangıçlı glokom, koroidal malformasyon ve açıda mekanik obstrüksiyona yol açan trabeküler disgenezise bağlıyken; geç başlangıçlı glokom episkleral venöz basıncın artışına bağlı gelişir.[40, 41] Glokom SWS hastalarındaki en önemli morbidite nedeni olup bu hastalar yenidoğan döneminden itibaren ömür boyunca takip edilmeli ve erken tedavi uygulanmalıdır. Me-



RESİM 2A-C: Tuberoz sklerozlu iki olgunun fundus fotoğrafları; **A ve C:** Makula komşuluğunda retinal hamartom, **B:** Retina periferinde pigment epitel değişikliği.



RESİM 3 A-B: Von-Hippel Lindau olgularında retinal kapiller hemanjiomlar.

dikal tedavi öncelikli olarak başlanıp özellikle erken başlangıçlı glokomda trabekülotomi ve trabekülektomi gibi cerrahi girişimlerin yapılması önerilir.[2]

VON HİPPEL-LİNDAU HASTALIĞI (VHL)

Otozomal dominant kalıtılan VHL'de yuvarlak, dilate ve tortous damarlardan beslenen ve drene olan, kırmızımsı renkte görülen retinal kapiller hemanjiomlar (RKH) karakteristiktir ve tanı kriterleri arasında yer almaktadır (Resim 3 A-B).[5] Multifokal ve bilateral olabilen RKH'lerin ortalama görülme yaşı 25 olmasına karşın %5 olguda 10 yaşın altında saptanmıştır.[42] Hastaların yaklaşık yarısında ilk semptom olarak görülen RKH'ler sıklıkla jukstapapiller ya da perifer retinada yerleşim gösterirler.[4,25] Endofitik tipte olanlar vitre içine doğru gelişirken, ekzofitik tiptekiler retina altına doğru gelişir.[19] Erken dönemdeki küçük ve periferdeki RKH'leri fundus muayenesinde tespit etmek zor olduğu için şüpheli olgularda flurosein anjiografi yapılabilir.[4] Başlangıçta asemptomatik seyretmesi nedeniyle bir yaşından itibaren her yıl fundus muayenesi yapılması önerilmektedir.[42] Hemanjiomlarda görme kaybı gelişmesi; tümörün büyümesi, vasküler geçirgenliğin artmasıyla subretinal sıvı toplanması, makular eksüdasyon, vitreus hemorajisi ve traksiyonel retina dekolmanına bağlı gelişir.[19, 42] RKH tedavisinde laser fotokoagülasyon, fotodinamik tedavi ve kriyoterapi yer alırken; optik diske yakın tümörlerde bu tedavilerin uygulanmasıyla görme kaybı oluşabileceğinden tedavisiz takibi önerilmektedir.[4, 19, 42] VEGF, RKH'ler de dahil olmak üzere VHL ile ilişkili tümörlerin moleküler patogenezinde rol oynadığı görülmüş ve RKH'leri olan hastaların göz içi sıvılarında da yüksek VEGF ekspresyonu bulunmuştur.[43] Buradan yola çıkılarak semptomatik RKH'li hastalarda anti-VEGF tedavisinin uygulanabilirliği gündeme gelmiştir ve literatürde de intravitreal anti-VEGF tedavisinin faydalı olduğu olgular bildirilmiştir.[44] Son dönem RKH'lerde, neovasküler glokom gelişebilir ve hastanın şiddetli ağrısı mevcutsa enükleasyon cerrahisi gerekebilmektedir.[42]

ATAKSİ-TELENJİEKTAZİ (A-T)

Otozomal resesif kalıtımı olan A-T'nin ilk bulgusu erken çocukluk döneminde yürümeyi öğrendiği dönemde ataksi görülmesidir.[19] Dört ile yedi yaşları arasında karakteristik, interpalpebral bölgedeki bulbar konjonktivada dilate ve tirbüşon görünümlü damarların olduğu konjonktival telenjiekteziler gelişir.[19] Kozmetik problem dışında sorun yaratmayan telenjiektaziler, alerjik ya da kronik konjonktivit ile karışabilir.[45] Anormal göz hareketleri, optokinetik nistagmus yokluğu, patolojik nistagmus varlığı, sık göz kırpma gibi bulgular mevcutken fundus muayenesi normaldir.[46] Sıklıkla görülebilen şaşılık olgularında cerrahi tedavi yapılabilir.[45]

Daha az sıklıkla görülen nörokütanöz sendromlardan; inkontinensia pigmentinde prematür retinopatisine benzeyen proliferatif vasküler retinopati görülür ve yaşamın ilk yıllarında traksiyonel retina dekolmanı gelişebilir.[5] Nörokütanöz melanoziste, oküler bulgular tipik olmayıp retina pigment epitel değişikliği, kolobom benzeri lezyonlar görülebilir.[47] Klippel-Trenaunay sendromunda göz bulguları genellikle konjonktival telenjiektazi, orbital ve retinal varis gibi vasküler malformasyonlardır.[19] Çoğu yazar tarafından nörokütanöz sendrom kabul edilen Wyburn-Mason sendromunda, aralarında kapiller ağ olmayan dilate ve tortous arteriol ve venden oluşan retinal ateriovenöz malformasyonlar görülür.[48] Gorlin-Goltz sendromu olarak da bilinen bazal hücreli nevüs sendromunda strabismus, hipertelorizm, miyelinli sinir lifi, konjenital katarakt, nistagmus ve kolobomlara rastlanabilmektedir.[49]

Özetle nörokütanöz sendromlar multidisipliner yaklaşılması gereken olgulardır. Göz taramaları tanıya yardımcı olmak açısından önemlidir, çünkü göz bulguları sıklıkla has-

talığın birincil belirtisi olabilmektedir. Hastalıklarla ilişkili oküler morbidite ve görme kaybını önlemek için erken tanı ve tedavi gerekli olup bu hastalarda düzenli oftalmolojik takip yapılması önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Vézina G. Neuroimaging of phakomatoses: overview and advances. Pediatric radiology 2015;45(3):433-42.
2. Chernoff KA, Schaffer JV. Cutaneous and ocular manifestations of neurocutaneous syndromes. Clin Dermatol. 2016;34(2):183-204.
3. Sarnat HB, Flores-Sarnat L. Embryology of the neural crest: its inductive role in the neurocutaneous syndromes. J Child Neurol 2005;20(8):637-43.
4. Abdolrahimzadeh S, Plateroti AM, Recupero SM, Lambiase A. An Update on the Ophthalmologic Features in the Phakomatoses. J Ophthalmol. 2016;2016:3043026.
5. Woodward LM. Ocular manifestations of phakomatoses. Int Ophthalmol Clin. 2014; 54(3):105-10.
6. Lubs ML, Bauer MS, Formas ME, Djokic B. Lisch nodules in neurofibromatosis type 1. N Engl J Med. 1991;324(18):1264-6.
7. Boley S, Sloan JL, Pemov A, Stewart DR. A quantitative assessment of the burden and distribution of Lisch nodules in adults with neurofibromatosis type 1. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009;50(11):5035-43.
8. Weleber RG, Zonana J. Iris hamartomas (Lisch nodules) in a case of segmental neurofibromatosis. Am J Ophthalmol. 1983; 96(6):740-3.
9. Kinori M, Hodgson N, Zeid JL. Ophthalmic manifestations in neurofibromatosis type 1. Surv Ophthalmol. 2018;63(4):518-33.
10. Laue L, Comite F, Hench K, Loriaux DL, Cutler GB, Jr Pescovitz OH. Precocious puberty associated with neurofibromatosis and optic gliomas. Treatment with luteinizing hormone releasing hormone analogue. Am J Dis Child. 1985;139(11):1097-100.
11. Listernick R, Ferner RE, Liu GT, Gutmann DH. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis-1: controversies and recommendations. Ann Neurol. 2007;61(3):189-98.
12. Cassiman C, Legius E, Spileers W, Casteels I. Ophthalmological assessment of children with neurofibromatosis type 1. Eur J Pediatr 2013;172(10):1327-33.
13. Packer RJ, Ater J, Allen J, Phillips P, Geyer R, Nicholson HS, et al. Carboplatin and vincristine chemotherapy for children with newly diagnosed progressive low-grade gliomas. J Neurosurg. 1997;86(5):747-54.
14. Kestle JR, Hoffman HJ, Mock AR. Moyamoya phenomenon after radiation for optic glioma. J Neurosurg. 1993;79(1):32-5.
15. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, Moss C, Willshaw H, Evans DG, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. J Med Genet. 2007;44(2):81-8.
16. Dasgupta B, Yi Y, Chen DY, Weber JD, Gutmann DH. Proteomic analysis reveals hyperactivation of the mammalian target of rapamycin pathway in neurofibromatosis 1-associated human and mouse brain tumors. Cancer Res. 2005;65(7):2755-60.
17. Weiss B, Widemann BC, Wolters P, Dombi E, Vinks A, Cantor A, et al. Sirolimus for progressive neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas: a neurofibromatosis Clinical Trials Consortium phase II study. Neuro Oncol. 2015;17(4):596-603.
18. Robertson KA, Nalepa G, Yang FC, Bowers DC, Ho CY, Hutchins GD, et al. Imatinib mesylate for plexiform neurofibromas in patients with neurofibromatosis type 1: a phase 2 trial. Lancet Oncol. 2012;13(12):1218-24.
19. Musarella MA. Neurocutaneous Syndromes. In: Wright KW, Spiegel PH, Thompson LS, eds. Handbook of Pediatric Eye and Systemic Disease. New York, NY: Springer New York, 2006.
20. Grant WM, Walton DS. Distinctive gonioscopic findings in glaucoma due to neurofibromatosis. Arch Ophthalmol. 1968;79(2):127-34.
21. Javadi MA, Rezaei Kanavi M, Faramarzi A, Feizi S, Azizi F, Javadi F. Confocal scan imaging and impression cytology of the cornea in a case of multiple endocrine neoplasia type-2b. J Ophthalmic Vis Res 2012;7(2):176-9.
22. Shaheen BS, Bakir M, Jain S. Corneal nerves in health and disease. Surv Ophthalmol. 2014;59(3):263-85.
23. Rescaldani C, Nicolini P, Fatigati G, Bottoni FG. Clinical application of digital indocyanine green angiography in choroidal neurofibromatosis. Ophthalmologica. 1998;212(2):99-104.
24. Destro M, D'Amico DJ, Gragoudas ES, Brockhurst RJ, Pinnolis MK, Albert DM, et al. Retinal manifestations of neurofibromatosis. Diagnosis and management. Arch Ophthalmol. 1991;109(5):662-6.
25. Douglas KAA, Douglas VP, Cestari DM. Neuro-ophthalmic manifestations of the phakomatoses. Curr Opin Ophthalmol 2019;30(6):434-42.
26. Charles SJ, Moore AT, Yates JR, Ferguson-Smith MA. Lisch nodules in neurofibromatosis type 2. Case report. Arch Ophthalmol. 1989;107(11):1571-2.
27. Pearson-Webb MA, Kaiser-Kupfer MI, Eldridge R. Eye findings in bilateral acoustic (central) neurofibromatosis: association with presenile lens opacities and cataracts but absence of Lisch nodules. N Engl J Med. 1986;315(24):1553-4.
28. Ardern-Holmes S, Fisher G, North K. Neurofibromatosis Type 2. J Child Neurol. 2017;32(1):9-22.
29. Bouzas EA, Parry DM, Eldridge R, Kaiser-Kupfer MI. Familial occurrence of combined pigment epithelial and retinal hamartomas associated with neurofibromatosis 2. Retina 1992;12(2):103-7.
30. Batista PB, Bertollo EMG, Costa DdS, Eliam L, Cunha KSG, Cunha-Melo JR, et al. Neurofibromatosis: part 2–clinical management. Arquivos de neuro-psiquiatria. 2015;73(6):531-43.
31. Rowley SA, O'Callaghan FJ, Osborne JP. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a population based study. Br J Ophthalmol. 2001;85(4):420-3.
32. Wan MJ, Chan KL, Jastrzembski BG, Ali A. Neuro-ophthalmological manifestations of tuberous sclerosis: current perspectives. Eye Brain. 2019;11:13-23.
33. Robertson DM. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis. Ann N Y Acad Sci. 1991;615:17-25.
34. Eke T, Talbot JF, Lawden MC. Severe persistent visual field constriction associated with vigabatrin. BMJ. 1997;314(7075):180-1.
35. Krueger DA, Northrup H, International Tuberous Sclerosis Complex Consensus G. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. Pediatr Neurol. 2013;49(4):255-65.
36. Susac JO, Smith JL, Scelfo RJ. The "tomatoe-catsup" fundus in Sturge-Weber syndrome. Arch Ophthalmol. 1974;92(1):69-70.
37. Amirikia A, Scott IU, Murray TG. Bilateral diffuse choroidal hemangiomas with unilateral facial nevus flammeus in Sturge-Weber syndrome. Am J Ophthalmol. 2000;130(3): 362-4.
38. Mantelli F, Bruscolini A, La Cava M, Abdolrahimzadeh S, Lambiase A. Ocular manifestations of Sturge-Weber syndrome: pathogenesis, diagnosis, and management. Clin Ophthalmol. 2016;10:871-8.
39. Sinawat S, Auvichayapat N, Auvichayapat P, Yospaiboon Y, Sinawat S. 12-year retrospective study of Sturge-Weber syndrome and literature review. J Med Assoc Thai. 2014;97(7):742-50.
40. Sharan S, Swamy B, Taranath DA, Jamieson R, Yu T, Wargon O, et al. Port-wine vascular malformations and glaucoma risk in Sturge-Weber syndrome. J AAPOS. 2009;13(4):374-8.
41. Phelps CD. The pathogenesis of glaucoma in Sturge-Weber syndrome. Ophthalmology. 1978;85(3):276-86.
42. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM, et al. von Hippel-Lindau disease. Lancet. 2003; 361(9374):2059-67.
43. Los M, Aarsman CJ, Terpstra L, Wittebol-Post D, Lips CJ, Blijham GH, et al. Elevated ocular levels of vascular endothelial growth factor in patients with von Hippel-Lindau disease. Ann Oncol. 1997;8(10):1015-22.
44. Ach T, Thiemeyer D, Hoeh AE, Schaal KB, Dithmar S. Intravitreal bevacizumab for retinal capillary haemangioma: longterm results. Acta Ophthalmol. 2010;88(4):e137-8.
45. Rothblum-Oviatt C, Wright J, Lefton-Greif MA, McGrath-Morrow SA, Crawford TO, Lederman HM. Ataxia telangiectasia: a review. Orphanet J Rare Dis. 2016;11(1):159.
46. Hyams SW, Reisner SH, Neumann E. The eye signs in ataxia-telangiectasia. Am J Ophthalmol. 1966;62(6):1118-24.
47. Kiratli H, Sahin A. Fundus features of a case of neurocutaneous melanosis. Ophthalmic Genet 2004;25(4):271-6.
48. So JM, Holman RE. Wyburn-Mason Syndrome: StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2019.
49. Moramarco A, Himmelblau E, Miraglia E, Mallone F, Roberti V, Franzone F, et al. Ocular manifestations in Gorlin-Goltz syndrome. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2019;14(1):218