

INVESTIGACIÓN

Acceso abierto



Manifestaciones oculares en mutaciones de genes supresores de tumores pediátricos: una serie de casos y revisión de la literatura de RB1, NF1, NF2, VHL y TSC

Aoxiang Wang^{1†}, Chanyuan Wang^{2†}, Wen Li¹, Jing Qiao¹, Yulin Luo¹ y Yu Tian^{1*}

Abstracto

Antecedentes: Este estudio explora las manifestaciones oculares en niños con mutaciones en genes supresores de tumores clave (RB1, NF1, NF2, VHL, TSC1/2), que se asocian con síndromes de cáncer hereditario pediátrico comunes. Las mutaciones en estos genes suelen provocar lesiones oculares, especialmente en la retina y el tracto uveal, incluyendo la coroides y el iris. La expresión de estas mutaciones en genes supresores de tumores en el ojo ha sido un tema de interés para oftalmólogos y otros profesionales de la salud. Hemos resumido las presentaciones oculares de estas mutaciones comunes en genes supresores de tumores en pacientes pediátricos.

Métodos: Se revisaron 11 informes de casos representativos, documentando en detalle las manifestaciones oculares y la progresión de cada caso. Estos estudios de caso se analizaron junto con una búsqueda exhaustiva de la literatura relevante para identificar las características oculares específicas asociadas con cada mutación del gen supresor de tumores, así como los posibles mecanismos genéticos subyacentes.

Resultados: Nuestra revisión indica que los niños con mutaciones en RB1, NF1, NF2, VHL y TSC1/2 presentan una gama diversa de manifestaciones oculares, cuyas características específicas varían según el tipo de mutación. La detección temprana de los síntomas oculares es crucial, ya que permite una intervención rápida y mejora significativamente los resultados visuales y sistémicos. Además, estas mutaciones genéticas se asocian frecuentemente con síndromes sistémicos, lo que enfatiza la importancia de reconocer los síntomas oculares y brindar atención oftalmológica oportuna y seguimiento para un diagnóstico temprano y un manejo eficaz. Esto resalta el papel crucial de un equipo multidisciplinario de atención médica en el manejo de estos síntomas.

Conclusiones. Este estudio destaca la importancia de las evaluaciones oftalmológicas regulares para niños con síndromes de cáncer hereditario asociados con mutaciones en genes supresores de tumores. La detección temprana y la intervención oportuna son esenciales para preservar la visión y apoyar el desarrollo general. Dada la complejidad de estas afecciones, es

[†] Aoxiang Wang y Chanyuan Wang contribuyeron igualmente a este trabajo.

*Correspondencia:

yu tian

tianyu3734358@csu.edu.cn

La lista completa de información de los autores está disponible al final del artículo.



© El/Los Autor(es) 2025. Acceso abierto. Este artículo está licenciado bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional, que permite cualquier uso no comercial, compartir, distribuir y reproducir en cualquier medio o formato, siempre que se otorgue el crédito correspondiente al/a los autor(es) original(es) y a la fuente, se proporcione un enlace a la licencia Creative Commons y se indique si se modificó el material licenciado. Esta licencia no autoriza a compartir material adaptado derivado de este artículo o partes del mismo. Las imágenes u otro material de terceros en este artículo están incluidos en la licencia Creative Commons del artículo, a menos que se indique lo contrario en la línea de crédito del material. Si el material no está incluido en la licencia Creative Commons del artículo y el uso previsto no está permitido por la normativa legal o excede el uso permitido, deberá obtener el permiso directamente del titular de los derechos de autor. Para ver una copia de esta licencia, visite <http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>.

Es vital que tanto la oftalmología como otras especialidades médicas colaboren estrechamente y prioricen a estos pacientes. Las investigaciones futuras deberían centrarse en estudios de cohortes más amplios y en el desarrollo de estrategias personalizadas para el manejo de mutaciones genéticas específicas.

Palabras clave: Genes supresores de tumores, Oncología pediátrica, Manifestaciones oculares, Tumores de retina y úvea, Diagnóstico precoz.

Introducción

Los pacientes pediátricos con mutaciones en genes supresores de tumores, como el gen de susceptibilidad al retinoblastoma (RB1), la neurofibromatosis tipo 1 (NF1), la NF2, la de Von Hippel-Lindau (VHL) y el complejo de esclerosis tuberosa (TSC), suelen presentar manifestaciones oculares distintivas o indistintas, esenciales para el diagnóstico precoz. Estas mutaciones predisponen a los niños a tumores oculares y sistémicos, lo que conlleva complicaciones que pueden afectar gravemente la visión y la calidad de vida. La alteración del espacio ocular causada por la mutación de estos genes supresores de tumores ha sido responsable de la mayoría de las enfermedades ocupantes de espacio en oftalmología pediátrica. Comprender las manifestaciones oculares únicas en los niños proporciona información crucial para el diagnóstico precoz y el posible cribado sistémico. Las evaluaciones oftálmicas regulares en niños genéticamente predispuestos pueden facilitar la detección temprana de anomalías oculares, garantizando una intervención oportuna antes de que surjan complicaciones visuales y sistémicas [1].

El retinoblastoma (RB) es la neoplasia intraocular primaria más común en niños, con 1 en 15.000 a 20.000 nacidos vivos, lo que resulta en alrededor de 8.000 casos nuevos anualmente [2]. La enfermedad surge de la inactivación de ambos alelos RB1, lo que lleva a una proteína de retinoblastoma defectuosa (pRb) que altera el control del ciclo celular y desencadena la proliferación celular descontrolada. La herencia autosómica dominante representa el 30-40% de los casos, generalmente en niños a una edad más temprana y acompañada de un alto riesgo de cáncer secundario bilateral, mientras que el resto son esporádicos y unilaterales [3]. El gen RB1 abarca 183 kilobases y codifica una fosfoproteína de 928 aminoácidos, cuya función depende de la fosforilación. En un estado hipofosforilado, pRB se une a los factores de transcripción E2F, deteniendo el ciclo celular en el punto de restricción G1 [4]. Sin embargo, en el retinoblastoma, pRb deja de ser funcional debido a mutaciones o deleciones, lo que provoca inestabilidad genómica y formación de tumores [4].

La NF es un síndrome de predisposición tumoral multisistémico causado por mutaciones genéticas. La NF1 resulta de una mutación en el cromosoma 17 (17q11.2) y la NF2 de una mutación en el cromosoma 22 (22q12.2) [5]. Aunque Riccardi propuso originalmente siete tipos de NF debido a la heterogeneidad clínica del trastorno, las clasificaciones más recientes reconocen solo la NF1 y la NF2, y los demás tipos ahora se consideran variantes [6]. La NF1, también conocida como enfermedad de von Recklinghausen, es una de las enfermedades hereditarias más comunes, con una prevalencia estimada de

1/3000~3500 [7]. Un amplio espectro de manifestaciones oftalmológicas caracteriza la enfermedad. La NF2 es mucho menos común que la NF1, afectando a aproximadamente 1 de cada 25 000 personas en todo el mundo, independientemente de su sexo o etnia [8]. Las mutaciones en el gen NF2 están estrechamente asociadas con el neurinoma del acústico, un tumor benigno que se origina en las células de Schwann vestibulares [9]. Este tumor se presenta comúnmente en ambos oídos, y el neurinoma del acústico bilateral es la característica distintiva de la NF2. Más del 90 % de los pacientes con NF2 desarrollan este tumor en etapas tempranas de la vida, generalmente antes de los 30 años de edad promedio [9].

La enfermedad de VHL es una neoplasia multisistémica rara, heredada autosómicamente, causada por una mutación en el gen VHL. Sus principales características clínicas incluyen hemangioblastomas cerebrales y de médula espinal, carcinoma de células renales (CCR), hemangiomas retinianos (RH), feocromocitoma y quistes en el epidídimo, páncreas y riñones [10]. El gen supresor tumoral VHL, responsable de la enfermedad, codifica un importante regulador de la respuesta hipóxica al dirigirse al factor de transcripción factor inducible por hipoxia (HIF) para su degradación [11]. Si bien la mayoría de los casos son hereditarios, hasta un 20 % se debe a nuevas mutaciones. La incidencia es de aproximadamente 1 por cada 36 000 nacidos vivos, con una penetrancia superior al 90 % a los 65 años [12]. A pesar de los avances en el tratamiento, la esperanza de vida se mantiene entre 40 y 52 años, principalmente debido al CCR metastásico y a las lesiones del sistema nervioso central [12].

La TSC es un trastorno autosómico dominante con penetrancia casi completa que resulta de mutaciones en TSC1 o TSC2. La TSC1 se debe a una mutación heterocigótica de TSC1 en el cromosoma 9q34, que codifica el gen hamartina [13]. La TSC2 se debe a una mutación heterocigótica de TSC2, que codifica el gen tuberina. Dos tercios de los casos representan nuevos eventos. Las mutaciones en TSC2 (75-80%) son más frecuentes que las de TSC1 (10-30%) [13].

La tuberina y la hamartina son genes supresores de tumores que inhiben la vía de la diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR) [14]. La pérdida de la función de los genes de la tuberina o la hamartina provoca un crecimiento celular descontrolado. La TSC afecta el crecimiento celular en diferentes capas germinales, causando hamartomas en los sistemas orgánicos afectados [15]. En los hamartomas retinianos, el crecimiento de los astrocitos gliales y de los vasos sanguíneos no está regulado, lo que da lugar a hamartomas astrocíticos retinianos característicos.

Las manifestaciones oculares suelen ser uno de los primeros signos de estos síndromes genéticos, por lo que el examen oftalmológico es crucial para el diagnóstico precoz. Este estudio se centra en el análisis de las características oculares de los niños.

Pacientes con mutaciones en RB1, NF1, NF2, VHL y TSC tratados en nuestra institución. Al combinar nuestros hallazgos con informes previos, enfatizamos las características clínicas que se pasan por alto para mejorar las estrategias de detección temprana y manejo.

Pacientes y métodos

Esta serie de casos retrospectiva, combinada con una revisión sistemática de la literatura, tuvo como objetivo caracterizar las manifestaciones oculares de pacientes pediátricos con mutaciones confirmadas en genes supresores de tumores (RB1, NF1, NF2, VHL, TSC1/2). Entre julio de 2022 y diciembre de 2024, se reclutaron 11 pacientes pediátricos (<18 años) del Departamento de Oftalmología del Hospital Infantil Afiliado de la Facultad de Medicina de Xiangya (Hospital Infantil de Hunan). Los criterios de inclusión fueron: (1) variantes patogénicas confirmadas genéticamente en RB1, NF1, NF2, VHL o TSC1/2 mediante pruebas genéticas clínicas; (2) registros oftalmológicos completos disponibles para su análisis.

Se obtuvieron muestras de sangre venosa periférica de todos los participantes y se extrajo ADN genómico con el kit QIAamp DNA Blood Mini (Qiagen, Hilden, Alemania), según el protocolo del fabricante. La secuenciación del exoma completo (WES) se realizó en la plataforma Illumina NovaSeq 6000 (Illumina, San Diego, CA, EE. UU.).

Las variantes se analizaron utilizando el proceso ANNOVAR y se clasificaron según las pautas ACMG/AMP, y la secuenciación de Sanger confirmó las variantes patógenas/probablemente patógenas.

El estudio incluyó a 11 pacientes pediátricos típicos con mutaciones genéticas confirmadas, todos diagnosticados mediante WES y pruebas genéticas clínicas (Tabla 1). Cada paciente se sometió a evaluaciones oftalmológicas detalladas y exhaustivas. Dependiendo de su cooperación y la necesidad clínica, se les realizó un examen con lámpara de hendidura, un examen de fondo de ojo, una ecografía B-scan y una ecografía de doppler espectral.

tomografía de coherencia óptica (SD-OCT; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania), fotografía del fondo de ojo (TRC-50DX; Topcon, Tokio, Japón) o fotografías del fondo de ojo de campo ultra amplio (Optos PLC; Dunfermline, Escocia, Reino Unido), imágenes por resonancia magnética orbital (IRM; escáner 3.0T, secuencias de imágenes ponderadas en T1, ponderadas en T2 y con contraste Signa Premier, GE Healthcare, Chicago, IL, EE. UU.), agudeza visual mejor corregida (AVMC) y otros exámenes para identificar la presentación ocular.

Este estudio fue aprobado por la Junta de Revisión Institucional del Hospital de Niños de Hunan (No. HCHLL-2022-76) y se llevó a cabo siguiendo los principios de la Declaración de Helsinki. Antes del procedimiento, se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los padres o tutores legales de todos los participantes.

Además de los casos clínicos, se realizó una revisión sistemática de la literatura. Se realizaron búsquedas en PubMed, Scopus y Web of Science de artículos publicados en los últimos 10 años centrados en las manifestaciones oculares de RB1, NF1, NF2, VHL y TSC1/TSC2. Las palabras clave incluyeron: «manifestaciones oculares», «RB1», «VHL», «NF1», «NF2», «TSC/TSC1/TSC2», «retinoblastoma» y «angiogénesis». Se seleccionaron artículos relevantes que se centraran en pacientes pediátricos con mutaciones genéticas asociadas a estos síndromes.

Resultados

Manifestaciones oculares de la mutación RB1 en el retinoblastoma La RB, resultante de la inactivación del gen RB1, altera la regulación normal del crecimiento celular retiniano, lo que provoca síntomas oculares distintivos, especialmente en niños [16]. En nuestro estudio, presentamos a una paciente, una niña con leucocoria nacida en diciembre de 2023 y diagnosticada con Rb con herencia autosómica dominante a los 3 meses, que se había sometido a múltiples tratamientos multidisciplinarios, incluyendo quimioterapia intravenosa (CIV) en un hospital local.

Tabla 1 Características de los niños con mutaciones genéticas en genes supresores de tumores

Mutación genética	Sexo	Edad	Descripción de la variante	Ocular típico Manifestaciones
RB1	Femenino	Nacido en diciembre de 2023	c.1578delC (p.Arg527Glnfs*66)	Leucocoria, tumor retiniano
NF1	Femenino	2 años 11 meses 4 años	c.3113+1G>T (p.?)	Nódulos de Lisch, anomalías
	Femenino	8 meses 5 años 7 meses	c.3381_3382del (p.Gly1128Trpfs*66)	de pigmentación irregulares,
	Femenino	6 años 3 meses 5 años	c.3525_3526del (p.Arg1176Serfs*18)	visión borrosa del disco óptico, globo
	Masculino	3 meses 1 año 9 meses	c.5546G>A (p.Arg1849Gln)	ocular agrandado
	Masculino	11 años 8 meses	c.702_703del (pág.Tyr235Profs*6)	
NF2	Masculino		c.1882dupT (pág.Tyr628Leufs*6)	
	Femenino		c.784 C>T (p.Arg262Ter)	Catarata, membrana epirretiniana, edema macular
BVS	Femenino	14 años 2 meses 13 años	c.497 C>T (p.Arg167Trp) c.733	hemangioblastoma retiniano
TSC1	Femenino	8 meses	C>T (p.Arg245*)	Engrosamiento de los nervios orbitarios, dilatación pupilar,
				palidez de los discos ópticos y bordes de los discos borrosos, hamartoma retiniano.
TSC2	Masculino	5 años 10 meses	c.3696dupT (pág.Asn1233*)	hamartomas retinianos

Para abril de 2024. Tras su derivación a nuestra institución, se observó que sus lesiones bilaterales estaban relativamente estables y recibió terapia de fotocoagulación láser para su consolidación (Fig. 1A, B). Sin embargo, durante una visita de seguimiento en agosto, se observó el desarrollo de un nuevo tumor (TN) en su ojo derecho (Fig. 1C, D), lo que indica la necesidad de un seguimiento regular a largo plazo y una intervención oportuna.

La leucocoria (reflejo blanco anormal) es el síntoma temprano más común de RB, mientras que la detección tardía a menudo empeora el pronóstico. El estrabismo se asocia frecuentemente con tumores maculares, y los casos avanzados pueden presentarse con bftalmos, glaucoma neovascular o inflamación orbitaria. Los patrones de crecimiento tumoral incluyen endofítico (en el vítreo), exofítico (con desprendimiento de retina) e infiltrante difuso (crecimiento plano sin una masa clara). También pueden presentarse variantes atípicas, como RB cavitario y retinocitoma [17, 18]. RB puede manifestarse bilateralmente, con formas trilaterales que involucran tumores intracraneales y formas cuadrilaterales raras que incluyen tumores supraselares. La metástasis, aunque poco común, puede afectar el nervio óptico, la coroides o el cuerpo ciliar [3, 18].

Durante las últimas tres décadas, la VCI ha desempeñado un papel fundamental en el tratamiento conservador de la RB. La tasa de recuperación del globo ocular ha sido generalmente superior al 70 % en varios informes previos que emplean tratamientos con VCI y focales [19].

Sin embargo, el control del tumor a largo plazo y el desarrollo de recurrencias y NT siguen siendo preocupaciones importantes después de la VCI. Los factores de alto riesgo de recurrencia incluyen edad <12 meses al momento del diagnóstico, menor distancia del tumor al disco óptico, clasificación RB más alta y diseminación subretiniana, mientras que el desarrollo de NT se asocia fuertemente con edad <6 meses, RB familiar, enfermedad bilateral y diseminación subretiniana [19–22]. La recurrencia y los NT se tratan con CIV, termoterapia transpupilar, crioterapia, radioterapia con placa, radioterapia de haz externo y quimioterapia intraarterial, ya sea sola o en combinación [17, 23]. Los avances en el tratamiento de RB han reducido significativamente los resultados adversos, como la pérdida de visión y la enucleación.

Las estrategias emergentes, que incluyen la estadificación basada en biomarcadores, las terapias dirigidas y el análisis de vesículas extracelulares, ofrecen perspectivas prometedoras para la detección temprana y mejores resultados, allanando el camino para la medicina de precisión en el cuidado de los RB [24].

Manifestaciones oculares en la NF1 y base genética

La NF1 es causada por mutaciones en el gen supresor tumoral NF1, que codifica la neurofibromina, una proteína que inhibe la vía RAS-MAPK [7]. La alteración de esta vía promueve el crecimiento y la supervivencia celular excesivos, lo que provoca neoplasias oculares y otras manifestaciones sistémicas.

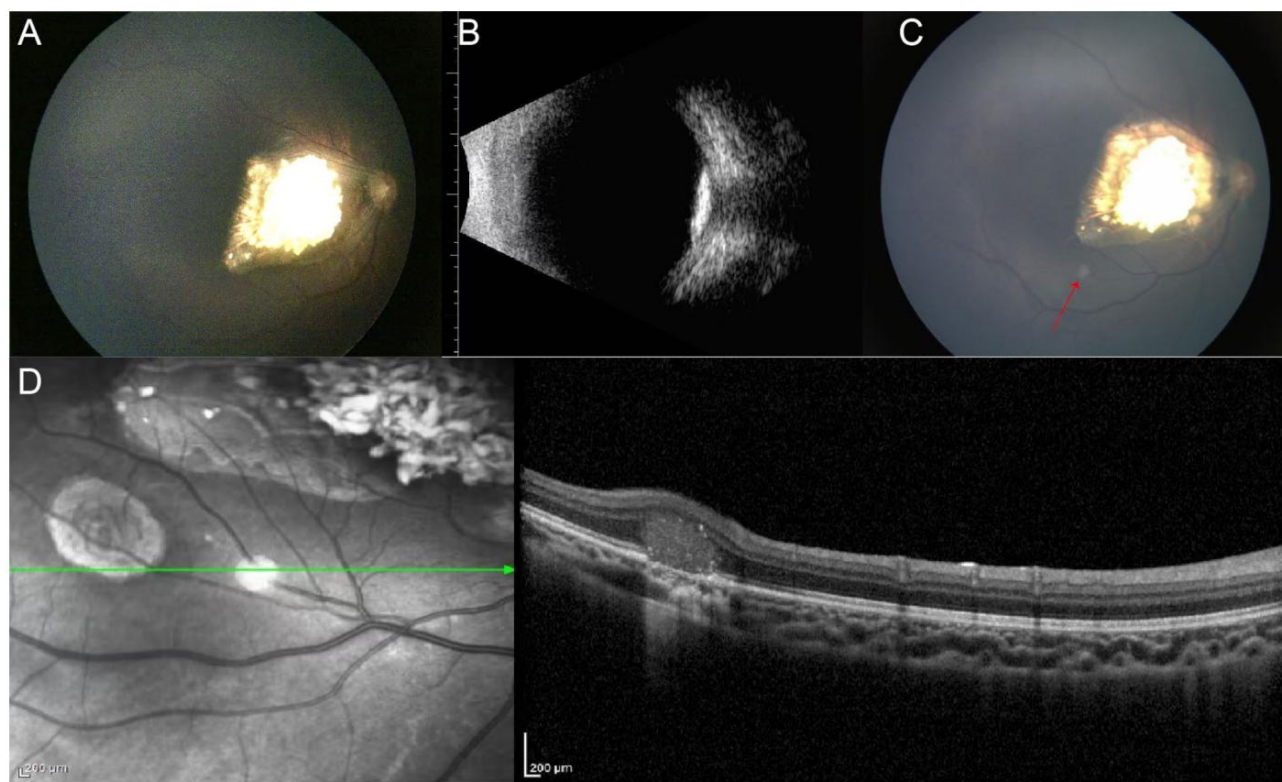


Fig. 1 Manifestaciones oculares causadas por la mutación del gen RB1. (A) Diagnóstico inicial de un tumor estable en un niño con RB. (B) La ecografía B-scan muestra una sombra de alta densidad adyacente a la pared posterior del globo ocular. (C) Cuatro meses después, apareció un nuevo patrón tumoral en la porción infratemporal de la lesión primaria (flecha roja). (D) La OCT muestra el estado de las capas interretinianas correspondiente a la nueva masa tumoral de C, con límites poco claros y reflectividad media-baja.

En este estudio, analizamos a seis pacientes pediátricos con NF1: tres mujeres de 2 años y 11 meses, 4 años y 8 meses y 5 años y 7 meses, y tres hombres de 6 años y 3 meses, 5 años y 3 meses y 1 año y 9 meses. Muchos de estos pacientes presentaban nódulos de Lisch, un rasgo distintivo de la NF1, que aparecen en la superficie del iris (Fig. 2A). Sin embargo, un niño no presentó nódulos de Lisch, sino parches focales aplanados de pigmento en el iris (Fig. 2B). Aunque estos síntomas relacionados con el iris no mostraron quejas oculares claras, estos hamartomas benignos del iris son un rasgo diagnóstico clave, fácilmente detectable mediante examen con lámpara de hendidura [25]. En casos con afectación orbitofacial, a menudo se observa agrandamiento asociado del globo ocular. La resonancia magnética orbitaria puede mostrar características como globos oculares agrandados, músculos extraoculares anormalmente engrosados, como se muestra en la Fig. 2D, agrandamiento bilateral del nervio óptico, engrosamiento del quiasma óptico e intensidades de señal anormales en el tronco encefálico y los ganglios basales. Estos hallazgos son altamente sugestivos de NF1 y concuerdan con observaciones reportadas en la literatura existente [26]. Las imágenes de OCT revelaron hiperreflectividad coroidea y se pueden detectar márgenes borrosos del disco óptico en algunos pacientes (Fig. 2C, E). Sistémicamente, casi todos se presentaron con manchas color café con leche en las regiones axilar, facial o inguinal, lo que respalda aún más el diagnóstico de NF1 [27].

Entre nuestros casos, un niño de 1 año y 9 meses presentó una córnea blanca como resultado del aumento de la presión intraocular. Inicialmente diagnosticado con glaucoma en un hospital local, estudios posteriores revelaron antecedentes familiares de glaucoma tanto en la madre como en el abuelo. Tras la derivación a nuestro hospital, una evaluación diagnóstica adicional, que incluyó una ecografía ocular con ecografía B, reveló un globo ocular agrandado con una longitud axial anormalmente elongada, nervio óptico engrosado y un eco agudo en banda dentro de la cavidad vítrea (Fig. 2F, G). Las pruebas genéticas posteriores confirmaron el diagnóstico de NF1. Este caso destaca las diversas manifestaciones clínicas oculares y los síntomas iniciales de la NF1, y destaca la importancia crucial de una evaluación clínica y genética exhaustiva. Los médicos deben adoptar un enfoque meticuloso, investigando cuidadosamente más allá de los hallazgos iniciales para descubrir anomalías sistémicas o genéticas más profundas que puedan subyacer a los síntomas oculares.

Además, varios pacientes desarrollaron gliomas de la vía óptica, que se observan en aproximadamente el 15 % de los pacientes con NF1 [26]. Estos gliomas, en ocasiones, provocaron estrabismo y proptosis, lo que requirió neuroimagen y campimetría para un seguimiento regular. La intervención temprana en casos sintomáticos sigue siendo crucial para prevenir la pérdida visual [27].

La literatura también sugiere otros hallazgos oculares, incluidos nódulos coroideos y anomalías vasculares retinianas, detectables mediante imágenes de reflectancia del infrarrojo cercano.

La OCT ha proporcionado información detallada sobre los cambios en la retina y ha ayudado a tratar los gliomas ópticos, volviéndose esencial para el seguimiento de las complicaciones oculares en pacientes pediátricos con NF1 [28, 29].

Además de la afectación ocular, algunos pacientes de nuestra cohorte presentaron déficits conductuales y cognitivos, comunes en la NF1 [7]. Estas manifestaciones sistémicas subrayan la importancia de la atención multidisciplinaria para abordar eficazmente las complicaciones oculares y no oculares. El diagnóstico temprano y el tratamiento integral son vitales para optimizar los resultados en estos pacientes.

Manifestaciones oculares en NF2 y base genética

La NF2 es causada por mutaciones en el gen NF2 en el cromosoma 22, que codifica Merlin, una proteína que regula la proliferación celular y la inhibición por contacto [30]. La interrupción de este mecanismo regulador promueve el crecimiento celular descontrolado y aumenta la probabilidad de formación de tumores. La NF2 se presenta en aproximadamente 1 de cada 25.000 personas en todo el mundo, con cerca del 50% de los casos heredados mediante un patrón autosómico dominante, mientras que los casos restantes surgen de mutaciones de novo [31]. Aunque las manifestaciones sistémicas como los schwannomas vestibulares bilaterales suelen presentarse en la edad adulta temprana, los síntomas oculares suelen aparecer mucho antes, sobre todo en pacientes pediátricos, lo que subraya la importancia del cribado temprano [31].

Nuestra cohorte incluyó a una paciente de 11 años y 8 meses que había experimentado deterioro visual bilateral durante más de tres años antes de presentar pérdida auditiva en ambos oídos. Sus antecedentes familiares revelaron que su hermano había sido diagnosticado previamente con NF2 y había fallecido tres años después de una cirugía de tumor cerebral. La paciente presentó múltiples manchas café con leche en el cuerpo y, durante la evaluación oftalmológica, se detectó exotropía en el ojo izquierdo y cataratas leves en ambos ojos. Además, se confirmó la presencia de membrana epirretiniana (MER) y edema macular mediante OCT (Fig. 3A). Su agudeza visual corregida (AVMC) fue de 20/50 en ambos ojos y no se observaron anomalías en el iris ni en otras estructuras.

Estos hallazgos son consistentes con estudios previos, que informan que las manifestaciones oculares de la NF2 pueden aparecer en la infancia y preceder a la aparición de síntomas sistémicos más graves [32]. Las cataratas, observadas en hasta el 80% de los pacientes con NF2, pueden requerir intervención quirúrgica para restaurar la visión, especialmente a medida que progresan. Los hamartomas retinianos y las MER, como se identificaron en este paciente, aunque menos comunes, pueden afectar significativamente la agudeza visual y justifican un monitoreo continuo con OCT. La exotropía observada concuerda con informes previos de afectación de los pares craneales en la NF2, que también puede conducir a meningiomas de la vaina del nervio óptico o schwannomas vestibulares que afectan la motilidad ocular [8, 31].

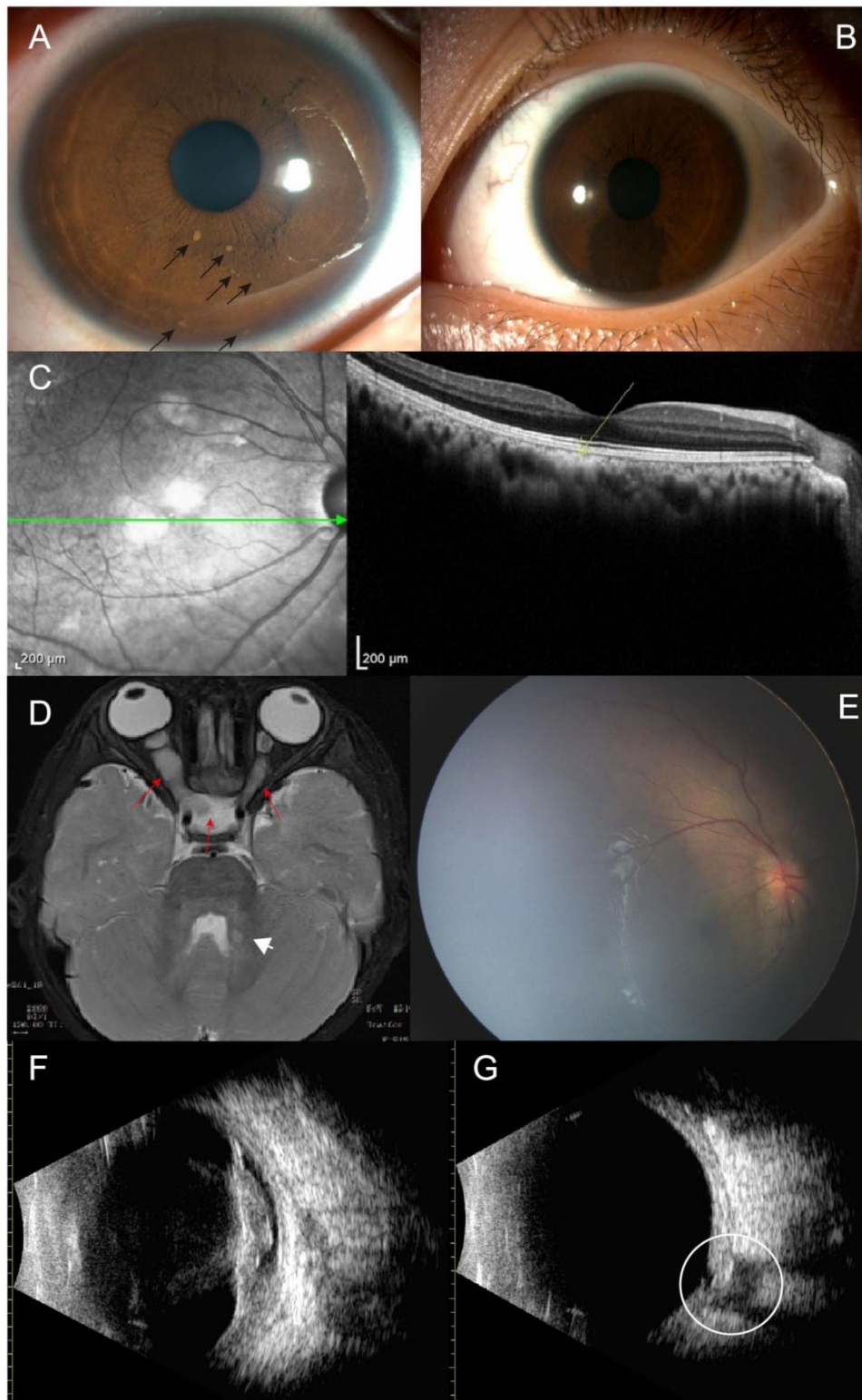


Fig. 2 Manifestaciones clínicas oculares causadas por la mutación del gen NF1. (A) Las manifestaciones clínicas características de la NF1 incluyen nódulos de Lisch, que aparecen como protuberancias dispersas en la superficie del iris (flechas negras). (B) Las anomalías de pigmentación irregulares en la parte inferior del iris representan otra característica relacionada con el iris asociada con la NF1. (C) La tomografía de coherencia óptica (OCT) muestra puntos hiperreflectivos en la coroides (flecha amarilla). (D) La resonancia magnética orbitaria en fase T2 muestra diferentes grados de engrosamiento anormal de los nervios ópticos bilaterales y el quiasma óptico, con el lado derecho más denso que el izquierdo (flecha roja) y señales anormales cerca del tronco encefálico (flecha blanca). (E) El examen del fondo de ojo en este niño con NF1 revela una papila óptica borrosa. (F, G) La ecografía ocular B-scan identifica opacidades vítreas, ecos en banda en la cavidad vítrea y engrosamiento del nervio óptico (círculo blanco).

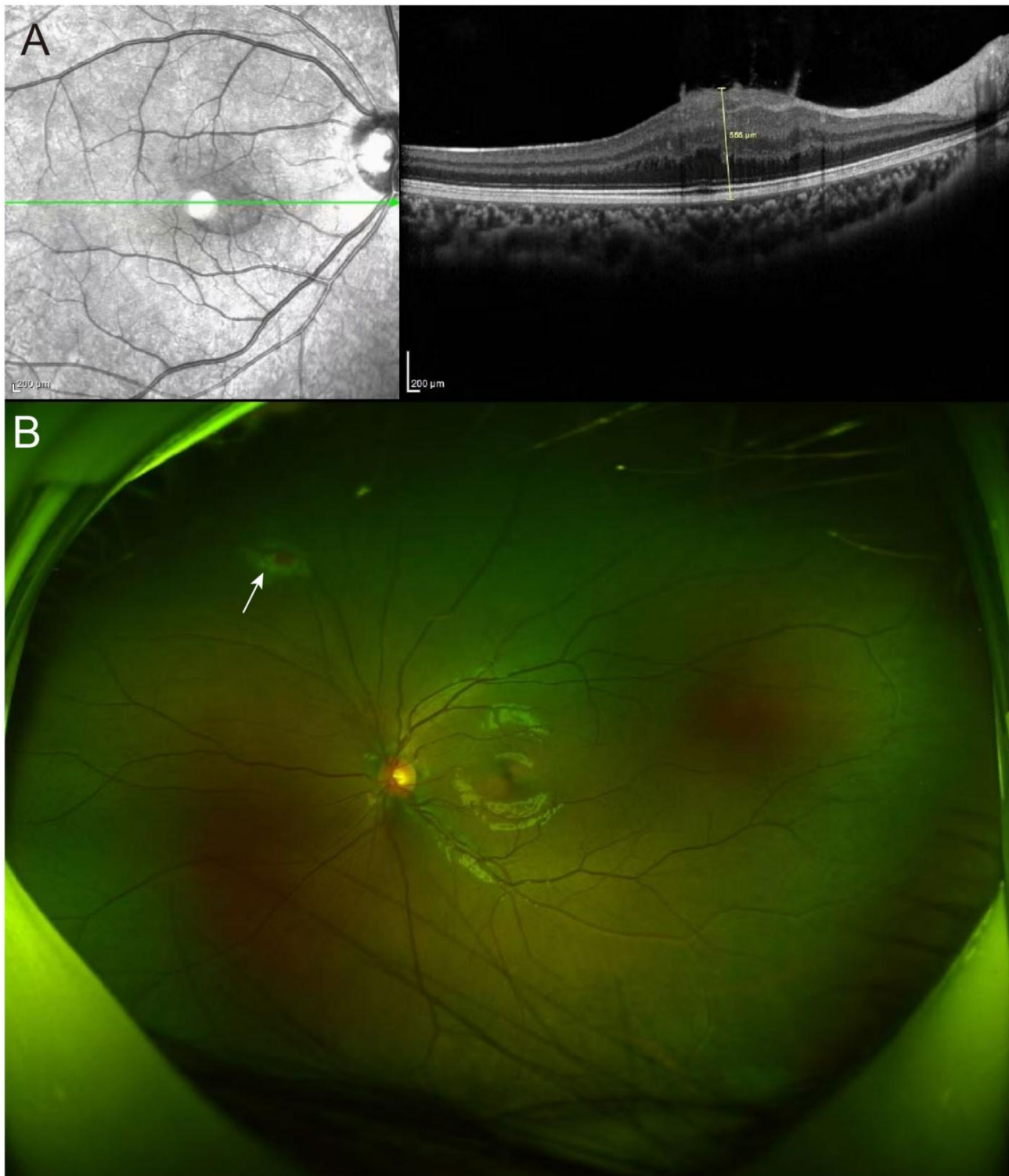


Fig. 3 Manifestaciones clínicas oculares causadas por la mutación del gen NF2 y VHL. (A) Un niño con una mutación del gen NF2 presenta membrana epirretiniana macular. La OCT muestra alteración del contorno foveal macular y edema macular con un grosor retiniano central de 550 μm . (B) Fotografía del fondo de ojo de un niño con una mutación del gen VHL que muestra un hemangioma retiniano localizado por encima de la cara nasal del disco óptico.

Aunque las manifestaciones oculares son el primer signo en solo el 12 % de los casos de NF2, suelen desarrollarse mucho antes que los tumores sistémicos, y algunos informes indican su inicio incluso a los 5,6 años [5, 32]. Por lo tanto, el seguimiento oftalmológico regular es crucial para identificar estos cambios tempranos, especialmente en niños con antecedentes familiares de NF2. La detección e intervención oportunas pueden ayudar a controlar la pérdida de visión y brindar mejores resultados a estos pacientes.

Manifestaciones oculares en VHL y bases genéticas

La enfermedad de VHL es un síndrome hereditario autosómico dominante poco frecuente causado por mutaciones en el gen supresor tumoral VHL, que codifica una proteína que regula las respuestas celulares a la hipoxia y la angiogénesis mediante la degradación del factor de transcripción HIF [11]. Las mutaciones en el gen VHL provocan angiogénesis anormal y el desarrollo de diversos tumores, siendo los hemangioblastomas retinianos las manifestaciones oculares más comunes asociadas con la enfermedad, con una prevalencia que oscila entre el 30 % y el 58 % [12, 33].

En nuestro estudio, incluimos a una paciente de 14 años y 2 meses de edad, previamente sometida a una resección de adenoma por hemangioblastoma en nuestra institución. Tras la cirugía, se le recomendó acudir al servicio de oftalmología. En la exploración, se identificó una lesión retiniana clara compatible con un hemangioblastoma retiniano en el cuadrante nasal superior de su ojo derecho (Fig. 3B). Afortunadamente, su agudeza visual se mantuvo estable y no se observaron signos de inflamación, desprendimiento coroideo ni otras complicaciones. Nuestro servicio realizó de inmediato un tratamiento de fotocoagulación láser en su ojo derecho, y ha mostrado estabilidad en sus visitas de seguimiento regulares.

Además de los hemangioblastomas retinianos, los pacientes con VHL pueden presentar otras manifestaciones oculares, como quistes retinianos y hemangiomas coroideos [10]. Los hemangioblastomas retinianos suelen ser la manifestación más temprana de VHL, lo que puede provocar pérdida de visión por exudación, hemorragia o desprendimiento de retina. Por lo tanto, la detección temprana mediante fundoscopia y el tratamiento posterior, que incluye láser o crioterapia, son cruciales para preservar la función visual y prevenir complicaciones.

Dada la potencial afectación ocular en la VHL, es fundamental que los pacientes diagnosticados con esta patología por otras especialidades se realicen evaluaciones oftalmológicas de rutina.

Manifestaciones oculares en la CET y base genética

La TSC es un trastorno genético caracterizado por hamartomas multisistémicos resultantes de mutaciones en los genes TSC1 y TSC2, lo que provoca la sobreactivación de la vía de señalización de mTOR y la desregulación de la proliferación celular [14, 34]. Generalmente se diagnostica en la primera infancia o

En la adolescencia, la esclerosis tuberosa (TSC) es un trastorno crónico multisistémico con manifestaciones dependientes de la edad que plantean desafíos para la vigilancia a lo largo de la vida. En algunos estudios, la epilepsia sigue siendo uno de los principales desafíos neurológicos, con más del 90 % de los casos manifestándose en la infancia [13]. El funcionamiento anormal del ojo requiere vigilancia en el monitoreo, en paralelo con los desafíos sistémicos más amplios.

Los hamartomas retinianos son la característica ocular más común en la esclerosis tuberosa y aparecen como lesiones amarillentas o calcificadas. Aunque generalmente son asintomáticos, pueden afectar la visión en casos raros, especialmente cuando las lesiones se localizan cerca de la mácula o el disco óptico.

En nuestro estudio, incluimos a una paciente de 13 años y 8 meses con una mutación confirmada en TSC1. Inicialmente, acudió al servicio de neurocirugía con náuseas y cefalea, y posteriormente se le diagnosticó un astrocitoma subependimario de células gigantes con engrosamiento de los nervios orbitarios bilaterales, que requirió intervención neuroquirúrgica (Fig. 4A, B). Desde el inicio de los síntomas sistémicos, su visión se ha visto gravemente afectada, limitándose a la percepción de la luz. La evaluación preoperatoria en nuestro servicio reveló dilatación pupilar bilateral, papilas ópticas pálidas y bordes papilares borrosos (Fig. 4C-E). El examen postoperatorio no mostró mejoría en la agudeza visual corregida (AVMC).

Aunque el edema del nervio óptico había remitido, los discos ópticos permanecieron pálidos (Fig. 4F). La OCT reveló la desorganización de los segmentos externos de los fotorreceptores en ambos ojos, con sospecha de hamartoma en el ojo derecho (Fig. 4G-H). Este caso destaca las importantes complicaciones oculares asociadas con las mutaciones de TSC1, especialmente en el contexto de manifestaciones sistémicas e intervenciones neuroquirúrgicas.

Además, incluimos a un paciente con TSC2, un niño de 5 años y 10 meses, que presentó disminución de la visión.

La secuenciación completa del exoma confirmó una mutación en TSC2 y, tras la exploración, se identificaron hamartomas retinianos bilaterales (Fig. 5A-C). Se le realizó fotocoagulación láser retiniana bilateral, lo que resultó en una visión estable, con una agudeza visual corregida de 30/50 en el ojo derecho y 20/50 en el izquierdo. Algunos pacientes con TSC también presentan despigmentación corioidea u otras anomalías, que pueden observarse durante exámenes oftalmológicos completos [35, 36]. La relevancia clínica de estos hallazgos continúa siendo investigada.

Mecanismos cruzados en genes supresores de tumores que afectan las manifestaciones oculares

La desregulación de vías de señalización clave, incluidas E2F, Ras, mTOR, HIF-1 α e Hippo, se relacionó con mutaciones en RB1, NF1, NF2, VHL, TSC1 y TSC2, lo que contribuyó al crecimiento celular anormal, la apoptosis deteriorada, la angiogénesis desordenada y los desequilibrios microambientales.

Las mutaciones en RB1, NF1, NF2, VHL, TSC1 y TSC2 desempeñan un papel importante en estos procesos, y pueden presentarse manifestaciones oculares superpuestas. El gen RB1 está involucrado.

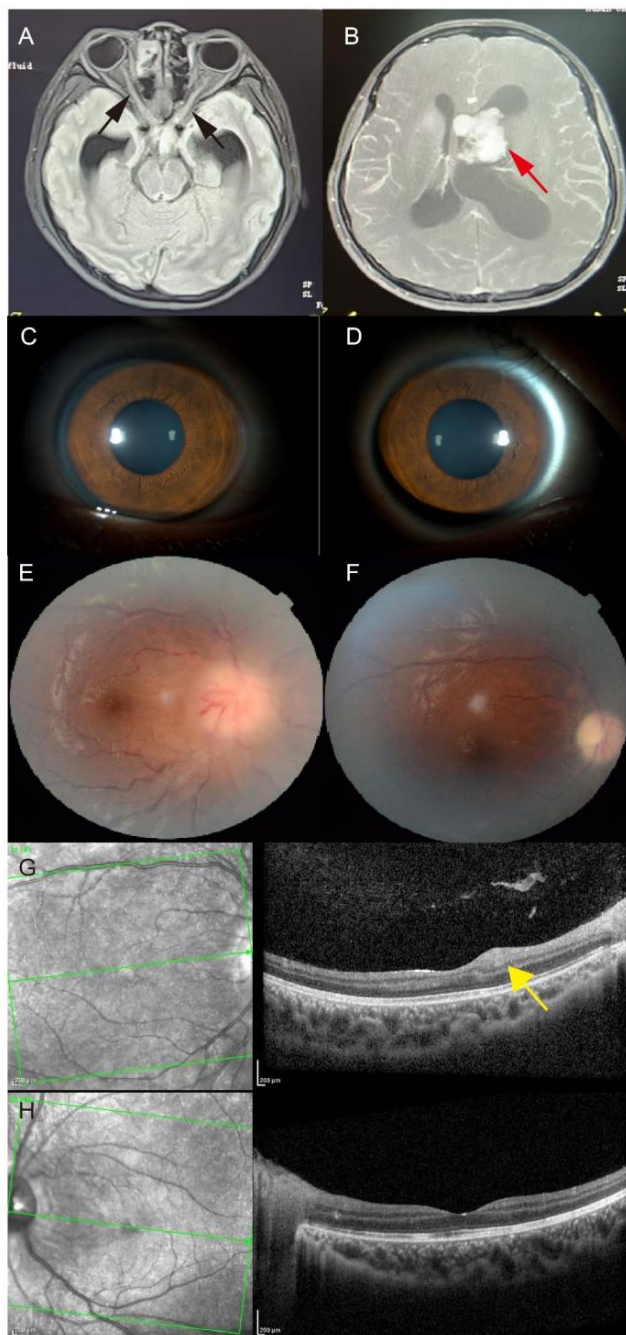


Fig. 4 Manifestaciones clínicas oculares causadas por la mutación del gen TSC1. (A, B) La resonancia magnética durante la fase T2 mostró engrosamiento de los nervios ópticos bilaterales (flechas negras) y alta intensidad de señal en el epéndimo (flecha roja). (C, D) La pupila del niño con la mutación del gen TSC1 estaba dilatada y fijada sin reflexión de luz. (E) La fotografía del fondo de ojo reveló papilas ópticas pálidas con bordes borrosos en el ojo derecho antes de la neurocirugía. (F) Las imágenes del fondo de ojo postoperatorias mostraron una mejoría del edema de la papila óptica, pero el color de la papila óptica seguía siendo pálido. (G, H) La OCT mostró desorganización estructural en el segmento externo de los fotorreceptores en ambos ojos. En G, se detecta deformación foveal y sospecha de hamartoma (flecha amarilla).

En la regulación del ciclo celular, la estabilidad genómica, la apoptosis, el metabolismo y la angiogénesis. Las mutaciones en RB1 pueden activar la vía E2F, lo que impulsa el desarrollo del retinoblastoma, mientras que su papel en la apoptosis está vinculado a la vía mTOR [37, 38]. De igual forma, las mutaciones en TSC1/TSC2 regulan positivamente la señalización de mTOR, causando hamartomas y alterando el metabolismo celular [34].

Las mutaciones de NF1 y NF2 afectan las vías Ras e Hippo, respectivamente, lo que provoca schwannomas y gliomas ópticos [5]. Cabe destacar que las mutaciones de NF2 también afectan la adhesión celular y la estabilidad del citoesqueleto, manteniendo así la integridad tisular [9, 30]. Las mutaciones del gen VHL alteran la regulación de HIF-1 α , promoviendo la angiogénesis anormal y contribuyendo a la formación de RH [11]. Además, las vías mTOR y HIF-1 α se intersecan en condiciones de hipoxia, lo que exacerba el estrés oxidativo e impulsa cambios patológicos adicionales [39]. Tanto VHL como TSC1/TSC2 son reguladores cruciales de la homeostasis vascular y las respuestas metabólicas, y desempeñan un papel central en el microambiente tumoral [33, 34].

La Ras-PI3K-AKT-mTOR y la interacción entre mTOR y HIF son particularmente importantes en la regulación del crecimiento celular y el metabolismo tisular, mientras que vías como Ras, mTOR, HIF-1 α e Hippo también modulan el entorno microvascular del tumor [40, 41].

La desregulación de estas vías de señalización interconectadas no solo propicia el desarrollo de tumores sistémicos y oculares, sino que también contribuye al daño ocular progresivo y a las patologías retinianas. Estos procesos ponen de relieve la compleja interacción entre los genes supresores de tumores, sus vías de señalización y su papel en la manifestación de enfermedades oculares.

Discusión

Las manifestaciones oculares de las mutaciones de genes supresores de tumores en pacientes pediátricos, particularmente aquellas asociadas con RB1, NF1, NF2, VHL y TSC, son fundamentales para el diagnóstico temprano y el tratamiento de enfermedades sistémicas. Estos hallazgos a menudo preceden a otros síntomas clínicos, lo que subraya la importancia de realizar exámenes oftalmológicos pediátricos completos.

En este estudio, presentamos un caso de retinoblastoma bilateral diagnosticado a los tres meses de edad, que recidivó en un ojo tras el tratamiento. Este caso, junto con la literatura previa, destaca varios puntos importantes: (1)

Los niños con retinoblastoma en ambos ojos tienen mayor riesgo de recaída; (2) Los bebés más pequeños con retinoblastoma tienen más probabilidades de experimentar recurrencia; (3) El seguimiento a largo plazo es crucial para todos los pacientes con retinoblastoma [3, 16].

Curiosamente, la mayoría de los casos de este estudio no se atendieron inicialmente en el departamento de oftalmología; los pacientes acudieron a nosotros para exámenes oculares después de un tratamiento quirúrgico o neuroquirúrgico. Los pacientes con NF1 a menudo presentan hallazgos oculares distintivos, como nódulos de Lisch, que son

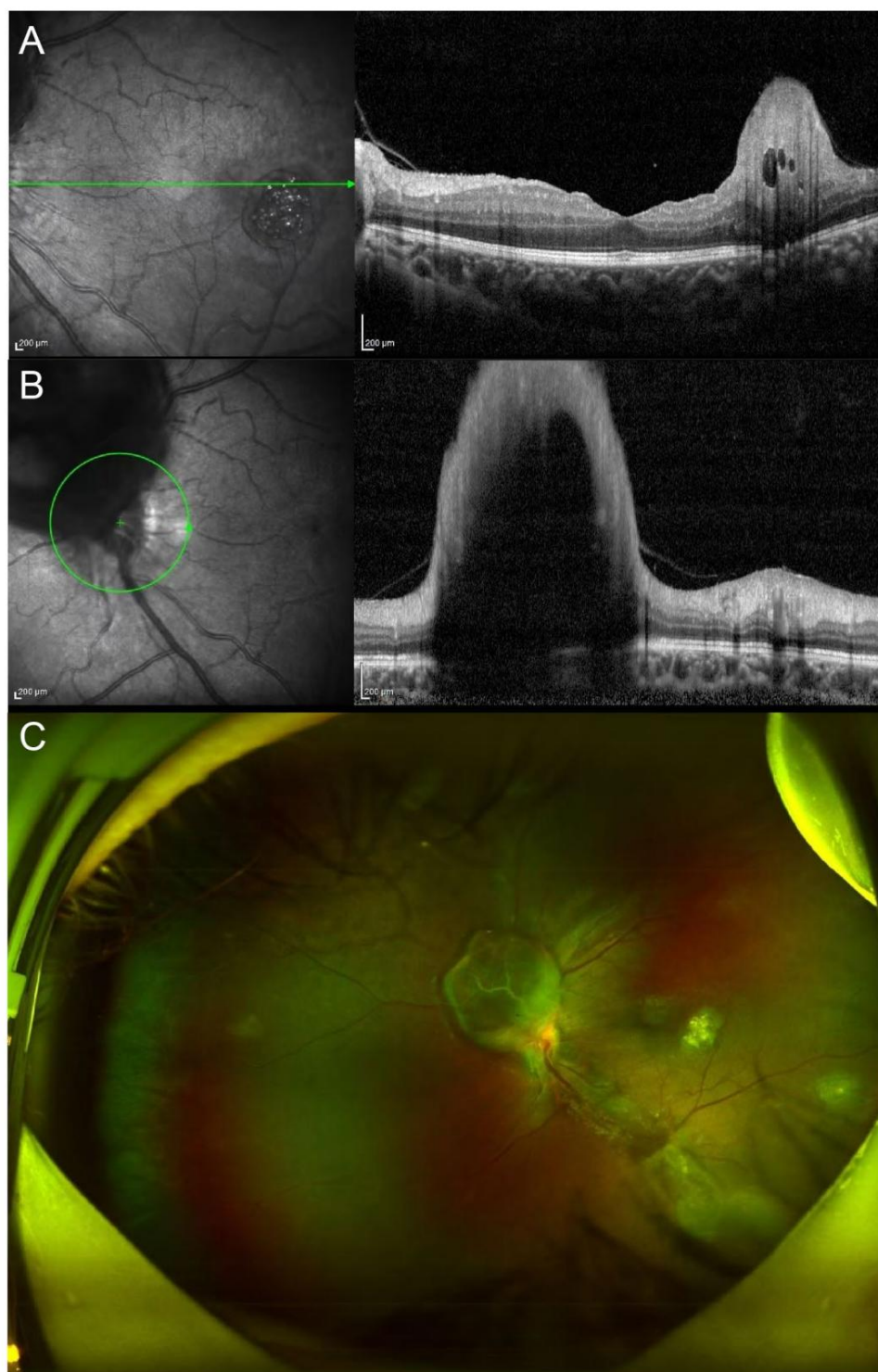


Fig. 5 Manifestaciones clínicas oculares causadas por la mutación del gen TSC2. (A, B) Se identificaron hamartomas retinianos en el disco óptico y la región macular, con evidencia de desorganización estructural retiniana. Se observaron cavidades retinianas en las capas internas de los tumores, junto con reflejos irregulares y anormalmente altos, similares a puntos, entre las capas retinianas en otras áreas. (C) La fotografía del fondo de ojo reveló múltiples hamartomas retinianos como protuberancias circulares en diversas localizaciones de la retina.

Son patognomónicos y se observan fácilmente. Estos hallazgos, junto con el riesgo de gliomas de la vía óptica, subrayan la necesidad de evaluaciones oftalmológicas rutinarias. Nuestros hallazgos también resaltan la importancia de las evaluaciones oculares continuas en pacientes con CET y VHL. Por ejemplo, los hemangioblastomas retinianos en VHL suelen ser los primeros signos detectables y requieren una intervención temprana para prevenir complicaciones como el desprendimiento de retina. Además, los pacientes diagnosticados con VHL en otras especialidades deben someterse a evaluaciones oculares regulares. En la CET, los hamartomas retinianos sirven como marcadores diagnósticos clave, lo que refuerza la necesidad de exámenes oculares rutinarios para facilitar la intervención temprana ante posibles problemas que amenacen la visión.

Este estudio presenta varias limitaciones. En primer lugar, el tamaño limitado de la muestra (n=11) podría restringir la generalización de los hallazgos, especialmente para genotipos raros como NF2 y VHL. En segundo lugar, los datos incompletos del seguimiento a largo plazo impiden extraer conclusiones definitivas sobre la progresión de la enfermedad y los resultados del tratamiento. En tercer lugar, al tratarse de un estudio unicéntrico, los resultados podrían no reflejar las variaciones regionales en la epidemiología genética o las prácticas sanitarias. Las investigaciones futuras deberían priorizar las colaboraciones multicéntricas para ampliar el tamaño de la muestra e incluir resultados longitudinales exhaustivos.

Este estudio enfatiza la importancia de la expresión de genes supresores de tumores en las manifestaciones oculares. Incluso cuando los síntomas iniciales no se presentan en el ojo, sirven como señales de alerta cruciales para otros profesionales de la salud. Como oftalmólogos, debemos estar atentos no solo a los hallazgos oculares, sino también a las manifestaciones sistémicas asociadas con estas anomalías genéticas. Es esencial un enfoque multidisciplinario que involucre a oftalmólogos pediátricos, genetistas y otros especialistas.

Los seguimientos oftalmológicos regulares son cruciales para monitorear la progresión de la enfermedad y ajustar las estrategias de tratamiento. En última instancia, el diagnóstico temprano y el monitoreo oftalmológico continuo, combinados con los avances en la investigación genética y la medicina personalizada, son vitales para preservar la visión y controlar las complicaciones sistémicas en niños con mutaciones en genes supresores de tumores. Los estudios funcionales que exploran el eje mTOR-HIF-1α en la angiogénesis relacionada con VHL/TSC podrían revelar nuevas dianas terapéuticas. Creemos que la integración de terapias dirigidas y protocolos de tratamiento personalizados basados en perfiles genéticos es prometedora para mejorar la evolución y la calidad de vida de los pacientes.

Conclusión

Las manifestaciones oculares sirven como indicadores tempranos cruciales de síndromes de cáncer hereditario asociados con mutaciones de RB1, NF1, NF2, VHL y TSC. Las evaluaciones oftalmológicas regulares y las pruebas genéticas, combinadas con atención multidisciplinaria, son esenciales para un diagnóstico oportuno y mejores resultados. Muestras más grandes y a largo plazo.

Se requieren datos de seguimiento para validar la generalización de nuestros hallazgos y desarrollar protocolos de diagnóstico y tratamiento más completos.

Abreviaturas	
RB1	Gen de susceptibilidad al retinoblastoma
NF1	Neurofibromatosis tipo 1
BVS	Von Hippel-Lindau
TSC	complejo de esclerosis tuberosa Retinoblastoma
RB pRb	proteína del retinoblastoma
RCC	carcinoma de células renales
RH	Hemangiomas retinianos
HIF	Factor inducible por hipoxia
mTOR	Objetivo mamífero de la rapamicina
Secuenciación del exoma completo WES	
VCI	quimioterapia intravenosa
-----	Nuevo tumor
OCT	Tomografía de coherencia óptica
-----	Membrana epirretiniana

Contribuciones del autor

Declaración de contribución de autoría de CRediT. Aoxiang Wang: Redacción: borrador original, investigación, visualización, análisis formal. Chanyuan Wang: Redacción: revisión y edición, software, metodología. Wen Li: curación de datos. Jing Qiao: conceptualizaciones. Yulin Luo: Redacción: revisión y edición, validación.

Yu Tian: Redacción, revisión y edición, supervisión, obtención de financiación, conceptualización.

Fondos

Este trabajo fue apoyado por la Fundación de Ciencias Naturales de la Provincia de Hunan de China a Yu Tian (2022JJ80005), la Fundación de la Asociación de Rehabilitación de Discapitados de Hunan de China a Yu Tian (2023XK0224) y el Proyecto de Ciencia y Tecnología de Changsha de China a Yu Tian (kh2401012).

Disponibilidad de datos

Los conjuntos de datos utilizados en este estudio están disponibles a través del autor correspondiente, previa solicitud razonable. La compartición de datos está sujeta a revisión ética y protocolos de confidencialidad del paciente.

Declaraciones

Aprobación ética y consentimiento para participar

Este estudio se realizó siguiendo los principios de la Declaración de Helsinki. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los padres o tutores legales de todos los participantes antes del procedimiento. El Comité de Ética del Hospital Infantil de Hunan otorgó la aprobación ética (n.º HCHLL-2022-76).

Consentimiento para publicación

Todos los coautores han dado su aprobación para el manuscrito final y han consentido su publicación.

Número de ensayo clínico

No aplicable.

Intereses en competencia

Los autores declaran no tener intereses en conflicto.

Datos del autor

¹ Departamento de Oftalmología, Hospital Infantil Afiliado de Facultad de Medicina Xiangya, Universidad Central del Sur (Instituto de Medicina Infantil de Hunan Hospital), Changsha 410078, Hunan, China

² Instituto de Investigación Pediátrica de la Provincia de Hunan, Instituto de Investigación Pediátrica Afiliado Hospital de la Facultad de Medicina de Xiangya, Universidad Central del Sur (Hunan Hospital Infantil), Changsha 410078, Hunan, China

Recibido: 16 de enero de 2025 / Aceptado: 16 de abril de 2025
Published online: 10 May 2025

Referencias

1. Zhang J et al. Mutaciones de la línea germinal en genes de predisposición al cáncer pediátrico (en inglés). N Engl J Med. 373, 24, págs. 2336–46, 10 de diciembre de 2015, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1508054>

2. Dimaras H, et al. Retinoblastoma (en luz). Not Rev This Primers. 27 de agosto de 2015;1:15021. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.21>.

3. Cruz-Gálvez CC, Ordaz-Favila JC, Villar-Caño VM, Cancino-Marentes ME, Bosch-Canto V. Retinoblastoma: review and new insights (in eng). Front Oncol. 2022;12:963780. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.963780>.

[PubMed] [Cross Ref] 4. Yao Y, Gu X, Xu X, Ge S, Jia R. 28 de octubre, Nuevos conocimientos sobre la mutación RB1, (en eng), Cancer Lett, 547, p. 215870, 2022, <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2022.215870>

5. Mühlenberg T et al. Heterogeneidad genómica dependiente de KIT e independiente de KIT Genesidad de la resistencia en tumores del estroma gastrointestinal: inhibición de TORC1/2 como estrategia de rescate, (en inglés), Mol Cancer Ther, vol. 18, n.º 11, págs. 1985–1996, noviembre de 2019. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.Mct-18-1224>

6. Uusitalo E, et al. Incidencia y mortalidad de la neurofibromatosis: Un estudio poblacional total en Finlandia. J Invest Dermatology. 1/3/2015;135(3):904–6. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.465>.

7. Nebbioso M, et al. Neurofibromatosis tipo 1: anomalías electrofisiológicas y perimétricas oculares (en inglés). Eye Brain. 2020;12:119–27. <https://doi.org/10.2147/eb.S255184>.

8. Romero-Titos A, Álvarez-Sánchez P, Fernández FMH, Castro-Gómez M, Blasco BB. Hamartoma astrocítico retiniano: una presentación ocular rara en la neurofibromatosis tipo 2 (en ing). J P. Oftalmol. Noviembre de 2023;46(9):e317–20. <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2023.03.013>.

9. Hilton DA, Hanemann CO. Schwannomas y su patogénesis (en inglés), Patología cerebral. Págs. 205– 20 de abril de 2014;24(3). <https://doi.org/10.1111/bpa.12125>.

10. Daniels AB et al. Directrices para la vigilancia de pacientes con síndrome de von Hippel- Enfermedad de Lindau: Declaración de consenso del Comité Internacional de Vigilancia de la BVS Consorcio de Directrices y Alianza BVS, (en ing), Cáncer, vol. 129, no. 19, pp. 2927–2940, 1 de octubre de 2023, <https://doi.org/10.1002/cncr.34896>

11. Mazumder S, Higgins PJ, Samarakoon R. Objetivos posteriores de la señalización VHL/HIF-α en la progresión del carcinoma renal de células claras: mecanismos y relevancia terapéutica, (en inglés), Cancers (Basel), vol. 15, n.º 4, 19 de febrero de 2023, <https://doi.org/10.3390/cancer15041316>

12. Karimi S, Arabi A, Shahraki T, Safi S. Enfermedad de von Hippel-Lindau y el ojo (en inglés). J Ophthalmic Vis Res. Ene-Mar 2020;15(1):78–94. <https://doi.org/10.18502/jovr.v15i1.5950>.

13. Orlova KA, Crino PB. El complejo de esclerosis tuberosa (en inglés), Ann NY Acad Sci, vol. 1184, págs. 87–105, enero de 2010, <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05117.x>

14. Lam HC et al. p62/SQSTM1 coopera con mTORC1 hiperactivo para regular la producción de glutatión, mantener la integridad mitocondrial y promover la tumorigénesis (en inglés). Cancer Res, 77, 12, págs. 3256–67, 15 de junio de 2017, <https://doi.org/10.1158/0008-5472.Can-16-2458>

15. Dias PB, et al. Detección de neuronas retinianas mediante tomografía de coherencia óptica. Pérdida de la visión en pacientes con esclerosis tuberosa (en inglés). Int J Retina Vitreous. 4 de febrero de 2024;10(1):15. <https://doi.org/10.1186/s40942-024-00535-7>.

16. Singh L, et al. Epidemiología, diagnóstico y genética del retinoblastoma: directrices de consenso del ICMR (en inglés). Indian J Pediatr. Nov. 2024;91(11):1147–56. <https://doi.org/10.1007/s12098-024-05085-2>.

17. Kaewkhaw R, Rojanaporn D. Retinoblastoma: etiología, modelado y tratamiento. ment, (en ing), Cancers (Basel), vol. 12, no. 8, 16 agosto 2020, <https://doi.org/10.3390/cancers12082304>

18. Warda O, Naeem Z, Roelofs KA, Sagoo MS, Reddy MA. Retinoblastoma y Visión (en inglés), Eye (Londres), vol. 37, n.º 5, págs. 797–808, abril de 2023, <https://doi.org/10.1038/s41433-021-01845-y>

19. Gündüz AK, Mirzayev I, Dinçaslan H, Özalp Ateş FS. Recurrencia y desarrollo de nuevos tumores tras quimioterapia intravenosa de primera línea para el retinoblastoma: factores de riesgo y resultados del tratamiento (en inglés). Eur J Ophthalmol. Mayo de 2022;32(3):1795–803. <https://doi.org/10.1177/11206721211023311>.

20. Lee TC, Hayashi NI, Dunkel IJ, Beaverson K, Novetsky D, Abramson DH. Formación de nuevos tumores de retinoblastoma en niños tratados inicialmente con carboplatino sistémico (en inglés), Oftalmología, vol. 110, n.º 10, págs. 1989–1994; discusión 1994–1995, octubre de 2003, [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(03\)00669-9](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(03)00669-9)

21. Li J et al. Nov., Resultados de la quimioterapia intraarterial de rescate para el retinoblastoma recurrente, (en inglés), Eye (Londres), vol. 36, n.º 11, págs. 2106–2110, 2022, <https://doi.org/10.1038/s41433-021-01693-w>

22. Kaliki S, Vempuluru VS, Priya Y, Mohamed A. Factores de riesgo de retinoblastoma recurrente tras quimioterapia intravenosa (en inglés), Int Ophthalmol, vol. 41, n.º 6, págs. 2033–2039, junio de 2021, <https://doi.org/10.1007/s10792-021-01759-4>

23. Feng ZX, Zhao J, Zhang N, Jin M, Gallie B. La quimioterapia adyuvante mejora la supervivencia de niños con invasión coroidea masiva de retinoblastoma, (en inglés), Invest Ophthalmol Vis Sci, vol. 64, n.º 11, p. 27, 1 de agosto de 2023, <https://doi.org/10.1377/jrg/10.1167/iov.64.11.27>

24. Manukonda R, Narayana RV, Kaliki S, Mishra DK, Vemuganti GK. Emergente Dianas terapéuticas para el retinoblastoma (en inglés), Expert Opin Ther Targets, vol. 26, n.º 11, págs. 937–947, noviembre de 2022, <https://doi.org/10.1080/14728222.2022.2158812>

25. Riccardi VM. Neurofibromatosis: pasado, presente y futuro (en inglés), N Engl J Medicina, vol. 324, núm. 18, págs. 1283–5, 2 de mayo de 1991, <https://doi.org/10.1056/nejm199105023241812>

26. Ly KI, Blakeley JO. Diagnóstico y manejo de la neurofibromatosis tipo 1 (en inglés), Med Clin North Am, vol. 103, n.º 6, págs. 1035–1054, noviembre de 2019, <http://www.medclinic.org.uk/s/doi.org/10.1016/j.mcna.2019.07.004>

27. Miller DT, Freedenberg D, Schorry E, Ullrich NJ, Viskochil D, Korf BR. Salud Supervisión de niños con neurofibromatosis tipo 1 (en inglés), Pediatrics, vol. 143, n.º 5, mayo de 2019, <https://doi.org/10.1542/peds.2019-0660>

28. Abdolrahimzadeh B, Piraino DC, Albanese G, Cruciani F, Rahimi S. Neurofibromatosis: actualización de las características oftálmicas y aplicaciones de la tomografía de coherencia óptica (en inglés), Clin Ophthalmol. Págs. 851–860. 2016;10. <https://www.clinophthalmol.org/en/articles/2016/06/06/neurofibromatosis-ophthalmology-tomography-tomography-tomography-//doi.org/10.2147/ophth.S102830>.

29. Abdolrahimzadeh S, Formisano M, Guglielmelli F, Amodeo S, Costa MC, Scu-deri G. Caso inusual de alteraciones coroides indolentes que simulan neurofibromatosis tipo 1 (en inglés). Case Rep Ophthalmol. Mayo-agosto de 2020;11(2):167–73. <https://doi.org/10.1159/000507428>.

30. Moon KH et al. Expresión diferencial de NF2 en compartimentos neuroepiteliales. Los mentos son necesarios para el desarrollo del ojo en los mamíferos, (en inglés), Dev Cell, vol. 44, n.º 1, págs. 13–28.e3, 8 de enero de 2018, <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2017.11.011>

31. Plana-Plan A, Bielsa-Marsol I, Carrato-Moñino C. Diagnostic and Prognostic Relevancia de las manifestaciones cutáneas de la neurofibromatosis tipo 2, (en inglés y español), Actas Dermosifiliogr, vol. 108, n.º 7, págs. 630–636, sep. 2017, <https://doi.org/10.1016/j.ad.2016.12.007>. Manifestaciones cutáneas de la neurofibromatosis tipo 2: interés diagnóstico y pronóstico.

32. Tamura R. Comprensión actual de la neurofibromatosis tipo 1, 2 y Schwannomatosis (en inglés). Int J Mol Sci. 29 de mayo de 2021;22(11). <https://doi.org/10.3390/ijms22115850>.

33. Zhao D et al. Mar., iASPP es esencial para la estabilización de HIF-1α y promueve la angiogénesis y la glucólisis mediante la atenuación de la degradación proteica mediada por VHL (en inglés), Oncogene, vol. 41, n.º 13, págs. 1944–1958, 2022, <https://doi.org/10.1038/s41388-022-02234-9>

34. Berar OV, et al. Diana mamífera de los inhibidores de la rapamicina para el tratamiento del hamartoma astrocítico en el complejo de esclerosis tuberosa (TSC), (en inglés). Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. Sep 2022;260(9):3061–8. <https://doi.org/10.1007/s00417-022-05585-x>.

35. Licchetta L et al. Abr., Complejo de esclerosis tuberosa en la edad adulta: enfoque en Pronóstico de la epilepsia (en inglés), Epilepsy Behav, vol. 153, pág. 109688, 2024, <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2024.109688>

36. Bacci GM, Polizzi S, Mari F, Conti V, Caputo R, Guerrini R. Coloboma ocular atípico en esclerosis tuberosa-2: informe de dos casos novedosos, (en inglés), J Neuroophthalmol, vol. 41, núm. 3, págs. e363–e365, 1 de septiembre de 2021, <https://doi.org/10.1097/wno.0000000000001099>

37. Berry JL, Polski A, Cavenue WK, Dryja TP, Murphree AL, Gallie BL. El RB1 Historia: Caracterización y clonación del primer gen supresor de tumores, (en inglés), Genes (Basel), vol. 10, n.º 11, 1 de noviembre de 2019, <https://doi.org/10.3390/genes10110879>

38. Le Rhun E et al. Nov., Terapia molecular dirigida del glioblastoma (en prensa), Cancer Treat Rev, vol. 80, pág. 101896, 2019, <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2019.101896>

39. SH Baik et al. Una falla en la reprogramación metabólica causa disfunción de la microglia en la enfermedad de Alzheimer (en inglés), Cell Metab, vol. 30, n.º 3, págs. 493–507, 3 de septiembre de 2019, <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.06.005>

40. Jiang H, Li AM, Ye J. La bala mágica: niclosamida (en inglés). Front Oncol. 2022;12:1004978. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1004978>.

41. Chakraborty S, Balan M, Sabarwal A, Choueiri TK, Pal S. Reprogramación metabólica en el cáncer renal: Eventos de una enfermedad metabólica (en inglés), Biochim Biophys Acta Rev Cancer, vol. 1876, n.º 1, p. 188559, agosto de 2021, <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2021.188559>

Nota del editor

Springer Nature se mantiene neutral con respecto a los reclamos jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institucionales.