

## FACOMATOSIS. ESTADO ACTUAL

DOCTOR D. CARLOS DANTE HEREDIA GARCÍA\*  
*Académico Correspondiente de la Sección de Medicina*

Con la venia de Oftalmólogos y Dermatólogos, Miembros Académicos de esta Real Corporación, procederé a perfilar un sucinto repaso del órgano visual y de la piel en consonancia con lo que iremos detallando a renglón seguido.

El aparato o globo ocular, el ojo, está formado por una serie de estructuras cuya finalidad última es la visión, siendo el sentido de la vista por intermedio de la luz (fotones luminosos), quien nos permite reconocer la forma, tamaño y color de los objetos informando, al mismo tiempo, nuestra posición en el espacio (25). Los ojos con asiento en la órbita están protegidos por los párpados que les cubren, lubricados por intercepción del sistema lagrimal y la membrana conjuntival o conjuntiva, esta última con una doble misión: humedecimiento y recubrimiento. Presentan una motilidad que les viene dada por la musculatura extrínseca. Cada globo ocular pesa 7,5 gr. y un volumen de 6,5 cm<sup>3</sup>. Temperatura de 35,91 grados de mercurio en la conjuntiva bulbar superior, de 35,90 grados en la conjuntiva bulbar inferior, de 36,21 en la carúncula y de 35,21 en la córnea (determinaciones realizadas con el microscopio electrónico de enorme sensibilidad y precisión). La presión intraocular normal expresada en mm, de mercurio a grandes rasgos, pues reinan discrepancias conceptuales, comprende entre 10 y 21 mm, dudosa entre 21 y 24 y glaucomatosa por encima de 24. Se cuestionan casos de hipertensión ocular sin glaucoma y alteraciones glaucomatosas en globos normotensos (25).

El ojo normal o emétrope es esferoide, redondo como una pelota de baloncesto con un eje antero-posterior o axial de 24 mm, aproximadamente. Las dimensiones de sus ejes vertical y transversal resultan casi idénticas, pues fluctúan entre 23 y 25 mm. Si los distintos ejes o meridianos oculares varían su poder refractivo nos encontramos frente a un ojo con astigmatismo. Esta irregularidad acaece con mayor frecuencia en la superficie anterior de la córnea cuando esta adopta forma similar a un balón de rugby (curva pronunciada hacia un lado en un eje y otra más plana hacia el otro). Los rayos de luz se enfocan en diferentes distancias de la retina, lo cual produce visión distorsionada, borrosa, poco definida. Se mide con el oftalmómetro, topógrafo y esfera astigmática.

El globo hipermetrope se caracteriza por poseer un eje subnormal, de aspecto achatado, pequeño, corto como las mandarinas, alcanzando en ocasiones un diámetro axial de 20 mm, sensiblemente inferior en comparación al emétrope. La imagen se forma por detrás de la retina. Con relación a la presbicia o vista cansada, la imagen visual

---

\* Médico Oftalmólogo.

se enfoca en un plano retro retiniano similar a la hipermetropía, pero solo en visión cercana y mecanismo distinto en síntesis por falta de acomodación. En el ojo normal la presbicia suele aparecer a partir de los cuarenta años, aproximadamente. Un signo elocuente de vista cansada incipiente consiste en la necesidad de alejar los objetos para poder verlos con mayor claridad y requerir gafas para leer.

El miope en contraposición, es un ojo grande, su dimensión antero-posterior a veces suele sobrepasar los 29 mm. Son ojos saltones, ovoideos, con deficiente agudeza visual y precaria circulación sanguínea. El enfoque de la imagen lo encontraremos en un plano anterior a la retina, por esta razón se ven bien los objetos situados a cercana distancia. La unidad de potencia de una lente o sistema óptico es la dioptría (D). Equivale a la recíproca de la distancia focal del sistema óptico expresada en metros. 3 dioptrías corresponden a 1 mm. Definimos como alta miopía al aumento longitud axial del órgano visual por encima de 2 mm, o de un poder refractivo superior a  $-6$  dioptrías (negativas) en comparación con el emélope. Todo ello se determina mediante biometría, examen funcional o diferentes pruebas de refracción.

El astigmatismo se corrige mediante prescripción de lentes cilíndricas (tóricas) o bien negativas (-), cuando se trata de astigmatismos miopes o positivas (+), en casos de astigmatismos hipermétropes. Para la presbicia ordinaria se emplean lentes esféricas positivas, las cuales modifican algebraicamente su potencia cuando existe otra ametropía asociada. Para el defecto miope utilizamos cristales esféricos de poder dióptrico negativo, divergentes, cóncavos, los cuales transportan la imagen de localización pre-retiniana hacia un plano posterior cuyo enfoque se encuentra a nivel retiniano en cambio, los correctores de la hipermetropía y presbicia lo último ya expuesto, convergentes, positivos, convexos, trasladan la imagen retro-retiniana hacia delante, siempre en cada caso hacia la superficie de dicha membrana nerviosa según veremos a continuación. No es inhabitual la existencia simultánea de astigmatismos junto a miopía e hipermetropía.

Las ametropías suelen corregirse también mediante lentes o lentillas de contacto duras (rígidas) o blandas, ambas de apoyo externo y las de implante intraocular conocidas en el lenguaje ocular como ICL (intraocular contact lens), así como otras modalidades dentro de la moderna cirugía refractiva. Recurriendo a términos optométricos con juego de palabras, promulgamos que las lentes miopes hipermetropizan el ojo y las hipermétropes lo miopizan.

No debe considerarse oftalmólogo completo a quien no domine los problemas de refracción en cuya acertada solución culmina la misión del verdadero especialista.

En cada estructura visual podemos distinguir un continente y un contenido. El primero constituido por la yuxtaposición de tres capas o túnicas: la más externa, fibrosa, consta de dos partes: una anterior o córnea, la cual es transparente, y otra posterior, la esclerótica. La capa media o úvea porque al corte histológico recuerda los granos de la uva, está compuesta por tres porciones: la más anterior el iris, diafragma del ojo, pues dosifica la entrada de luz. La parte media o cuerpo ciliar provisto de dos funciones a saber: secreción de humor acuoso y mecanismo de acomodación. La más posterior es la coroides, eminentemente vascular con funciones nutritivas y de aislamiento térmico, entre otras. La túnica más interna nerviosa viene representada por la retina bautizada así por Rufus el Efesio, debido a su enorme semejanza con la red que tejen las arañas. El contenido ocular está representado por el humor acuoso, el cristalino y el cuerpo o humor vítreo. El ojo *per se* posee una capacidad de refracción total de 60 D, de las cuales 43 corresponden a la córnea, 15 al cristalino y las restantes D a los humores acuoso y vítreo.

La visión es un proceso complejo que abarca una serie de etapas o fases sucesivas:

Primera etapa: Físico-biológica o de recepción.

Segunda etapa: Neurológica o de trasmisión.

Tercera etapa: Psíquica.

Las imágenes visuales, rayos o fotones luminosos, luego atravesar los dioptrios o medios refringentes, los cuales deben mantener una aceptable transparencia, inciden en la estructura ocular de mayor nobleza: la retina (fase física), dando lugar *in situ* capa foto receptora (conos y bastones), a una serie de reacciones químicas, iónicas y metabólicas, convirtiendo el rayo luminoso en estímulo eléctrico o corriente nerviosa (etapa biológica) que se trasmite por conducción retrógrada a través del nervio óptico o II par craneal o papila en principio (etapa neurológica), hacia la cisura calcarina. Figuras 1 y 2.

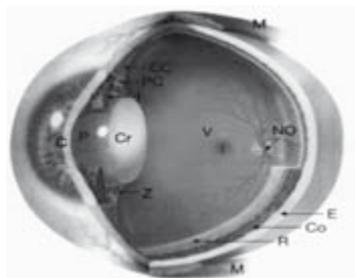


Figura 1. C: Córnea. I: Iris. P: Pupila. Cr: Cristalino. CC: Cuerpo Ciliar. PC: Procesos Ciliares. Z: Zónula. V: Vítreo. NO: Nervio Óptico. E: Esclerótica. Co: Coroides. R: Retina. F: Fóvea. M: Músculos extraoculares.

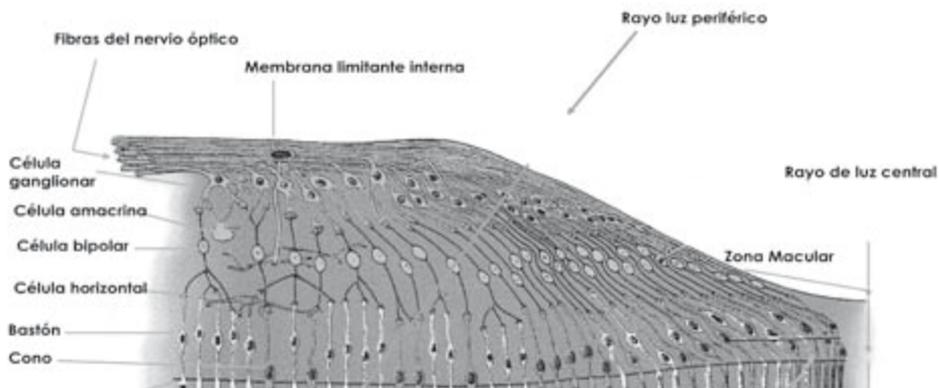


Figura 2.

Las vías de tránsito óculo-occipital cuya función valoramos mediante ciertas exploraciones electro-fisiológicas específicas como el electro-retinograma o ERG, EOG o electro-oculograma, potenciales evocados visuales o PEV, RMN o resonancia magnética nuclear, etc., tras nervio óptico sensorial, este último por carencia de foto-receptores, prosiguen su curso nervioso o corriente de trasmisión o transducción hacia quiasma óptico, cintillas ópticas, cuerpos geniculados externos, tubérculos cuadrigéminos, radiaciones ópticas o de Gratiolet llegando, finalmente, al lóbulo occipital en la corteza visual de

Brodmann o genícalcarina en síntesis, áreas estriada calcarina, campo 17 de Brodmann, periestriada o visuognóstica, campo 18 de Brodmann, y paraestriada preoccipital, campo 19 del mismo autor, dando lugar a la culminante tercera etapa, la psíquica o de auténtica percepción visual (25).

La piel es el órgano más grande e importante del sistema tegumentario. Pesa 9 o más kg., en la mayoría de adultos, representa alrededor del 10% del peso corporal total que la convierte en el sistema más pesado del organismo. Sus estructuras accesorias incluyen: pelos, uñas, glándulas sudoríparas y sebáceas especializadas. Además, indeterminados órganos sensoriales microscópicos, los cuales permiten al cuerpo responder al dolor, a la presión, cambios de temperatura y tacto (54).

Su función primaria o de protección resulta crucial para la supervivencia, pues los tejidos subyacentes nos defienden contra la invasión por bacterias peligrosas, impidiendo la penetración de sustancias químicas nocivas, minimizando el riesgo de lesión mecánica causada por golpes o choques actuando como almohadilla amortiguadora de estructuras profundas, regulan a la vez la temperatura somática por intermedio de la sudoración, e intervienen en plan sensorial sofisticado en la síntesis de sustancias importantes almacenando energía y fuente de alimentos si es necesario. Forman su arquitectura en 6,5 cm<sup>2</sup>: 500 glándulas sudoríparas, alrededor de 100 sebáceas, más de mil terminaciones nerviosas, 150 sensores de presión, 75 de calor, 10 de frío, millones de células y metros de diminutos vasos sanguíneos. Compuesta por distintas capas de tejidos donde sobresalen: La epidermis, externa, más fina con diferentes estratos, una proteína llamada queratina, células melánicas o melanocitos propulsoras del color o pintura de la piel gracias a la producción de un pigmento pardo: la melanina. Haremos hincapié en alguno de estos términos sobre la marcha. La otra capa relevante: La dermis, interna, más profunda y de mayor grosor. En la epidermis predomina el tejido epitelial escamoso estratificado en la dermis el conjuntivo. Se alojan en esta última los corpúsculos de Meissner y de Paccini, glándulas aludidas, terminaciones nerviosas, folículos pilosos, papilas, músculos erectores del pelo, etc.

Ambas capas se apoyan en otra gruesa de tejido conjuntivo laxo y graso el llamado tejido celular subcutáneo o hipodermis (54), Figura 3.

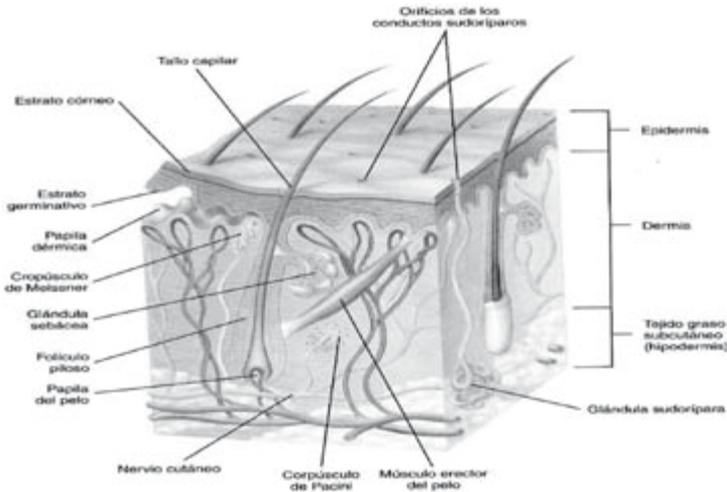


Figura 3.

La Oftalmología considerada como «reina de la medicina» por más de un ferviente apasionado, mantiene estrechos vínculos con casi todas las especialidades médicas (26). Los encontramos en Alergología, Anatomía Patológica, Anestesiología, Bacteriología, Biología Celular y Molecular, Bioquímica, Cardiología, Cirugía Plástica, Dermatología, Diabetología, Embriología y Organogénesis, Endocrinología, Enzimología, Gastroenterología, Genética, Ginecología, Histología, Inmunología, Medicina Aeroespacial Subacuática y Ambiental, Medicina Interna, Microbiología, Neumología, Neurología, Obstetricia, Oncología, Otorrinolaringología, Parasitología, Pediatría, Psiquiatría, Radioterapia, Reumatología, Traumatología, Urología, Virología... Intentaremos exponer algunas enfermedades que atestiguan el carácter interdisciplinario existente entre Oftalmología y Dermatología sin esquivar la implicación de otras especialidades (26).

El término Facomatosis procede del griego Phakos, significa mancha o lunar.

Los alemanes suelen anteponer al apellido personalidades dignas de respeto y honorabilidad, el topónimo Von, equivalente al Van de los holandeses, Sir de los ingleses, Excmo. Sr. de los españoles, y así sucesivamente (30).

Han transcurrido precisamente más de ocho décadas, año 1923 en concreto, cuando un célebre oftalmólogo holandés, el Doctor J. Van der Hoeve, basándose en previos trabajos de Brouwer (1917), rubricó con el nombre de Facomatosis un grupo de síndromes Dermato-Oftalmológicos, los cuales fueron considerados *a priori* según señalado, por su repercusión simultánea en la economía ocular y sistema tegumentario (56). La grandeza y méritos de Van der Hoeve son inmensos. Su nombre aparece en la literatura oftalmológica ligado a un cuadro clínico descrito hace tiempo, el síndrome de Van der Hoeve, el cual consiste en hiperlaxitud ligamentosa y fragilidad de huesos con periódicas fracturas secundarias a osteogénesis imperfecta u osteosarrosis, escleróticas azules, discromatopsia, hipermetropía, glaucoma, catarata y sordera u otosclerosis (15).

Facomatosis y Hamartoblastosis son sinónimos. Se definen, en términos generales, como displasias o anomalías del desarrollo embrionario, hereditarias, en su mayoría autosómicas dominantes, caracterizadas por la aparición de manchas mucocutáneas congénitas, acompañadas de formaciones tumorales originadas a partir de células no diferenciadas y en relación con otras malformaciones de nacimiento (11), (24).

Según la primitiva clasificación y bautizo de Van der Hoeve, aun vigentes para muchos científicos, las aludidas entidades morbosas se dividen en dos explícitos grupos polares, las de origen neuro-ectodérmico, porque afectan fundamentalmente al sistema nervioso, y las de origen mesodérmico, porque atacan en primera línea al aparato circulatorio sin descartar los posibles compromisos endodérmicos (23).  
Tabla 1.

## FACOMATOSIS

Dentro de las facomatosis con predominio neuroectodérmico se incluyen:

- La neurofibromatosis múltiple o enfermedad de Von Recklinghausen.
- La esclerosis cerebral tuberosa o enfermedad de Bourneville.
- El síndrome de Watson (que se acompaña de retraso mental).
- El síndrome de Walter-Polansky (asociado a cardiopatía congénita), etc.

Dentro de las facomatosis de origen mesodérmico, se incluyen las siguientes:

- Angiomatosis trigémino-cerebral o meníngeo-cutánea o encéfalo-trigémino o enfermedad de Sturge-Weber-Krabbe.
- Angioglioblastomatosis retino-cerebelosa o enfermedad de Von Hippel-Lindau.
- El síndrome de Klippel-Trenaunay.
- La telangiectasia hemorrágica o enfermedad de Rendu-Osler-Weber.
- Los aneurismas neuro-óculo-faciales arteriovenosos, etc.

**Tabla 1**

**C.D.H.G.**

El tiempo y la práctica han demostrado que las Facomatosis son multifactoriales, benignas en alto grado, pudiendo tomar igual modalidad en otras estructuras somáticas, motivación princeps de su inclusión en el amplio abanico léxico médico (18). Desde el punto de vista ocular ofrecen mejor pronóstico las de origen mesodérmico.

Los postulados de Van der Hoeve han sido reconfirmados por la escuela alemana de Heidelberg, donde radica la Universidad más antigua del país germánico y quienes en consonancia con la de Erlangen han trabajado con desbordante entusiasmo en estos clásicos cuadros clínicos. De ahí la designación lógica con nombre de autores alemanes, de tan complejas y por suerte inhabituales enfermedades, aunque de ferviente y apasionado estudio, según iremos viendo. Limitaremos nuestra descripción a las dos más conocidas e inveteradas neuroectodérmicas, las dos mesodérmicas en el mismo sentido, nuestra experiencia personal y los más recientes avances en materia de bioquímica, biología molecular y celular (28).

## FACOMATOSIS NEUROECTODÉRMICAS

### Enfermedad de Von Recklinghausen

Fue el patólogo berlinés Friedrich Daniel Von Recklinghausen, pionero en describirla en el año 1882 con el apelativo: neurofibromatosis múltiple (NF). Considerada como la más antigua neuroectodérmica, según refrenda la literatura médica mundial. Presente desde el nacimiento, no obstante, el cuadro puede eclosionar a finales de la primera infancia, al comienzo de la pubertad e incluso en edades avanzadas. Se trasmite con carácter autosómico dominante sin obviar los numerosos casos esporádicos. Aparece en ambos sexos en idéntica proporción y no existe exclusividad en cuanto a raza, etnia, demarcación geográfica, mono u oligo sintomatología. Se desconoce la vertiginosa evo-

lución y crecimiento lesionar totalmente distintos entre unos y otros de modo peculiar en el seno de la misma familia sobre todo cuando debutan hijos poco afectados, padres con gran afectación y por el contrario padres solo con manchas e hijos con consternados brotes paroxísticos (1), (4), (23), (50) y (51).

En caso de genealogía autosómica dominante, la penetración es cercana al 100%. Se ha establecido una moderna subdivisión de la NF en dos tipos. El tipo 1 o NF1 y el NF2. No obstante, Pou Serradell agrega otras cuatro formas de NF. La NF3 propia de mujeres. La NF4 de catalogación indefinida. La NF5 o segmentaria y la NF6 o selectiva de manchas de café con leche pero sin neurofibromas. Sin duda alguna, proseguirán añadiéndose futuras modalidades 45. Haremos hincapié en las NF1 y NF2.

## NF1

Es la forma clásica del síndrome. También se la denominó forma periférica en tiempos pretéritos, debido a la presencia limitada de algunos signos cardinales neurocutáneos en elementos orgánicos superficiales. Tal designación hoy día cae en entredicho, pues diversas anomalías de NF1 en esencia tumorales, no pocas veces invaden el sistema nervioso central (SNC). De elevada frecuencia aparece entre el 80 y 90% de los afectados, con una incidencia de un caso por cada 3.000 individuos. La penetrancia es casi completa, expresión variable con gen localizado en el brazo corto del cromosoma 17 a nivel de la banda cariotípica (17q 11.2). A pesar del marcado carácter hereditario inherente, han sido diagnosticados nuevos casos espontáneos por mutación o cambios genéticos individuales. Una vez consumado dicho cambio, el genmutante se puede ir trasmitiendo de generación en generación, hasta cinco por lo menos (50). Predomina en esta forma, el enorme involucro o implicación del sistema tegumentario. Heterogénea y con considerable polimorfismo clínico, resaltan en ella tres signos característicos: tegumentarios o manchas de café con leche, los neurofibromas subcutáneos y los nódulos de Lisch, que brotan en el iris (30).

Las máculas, manchas o taches de «café au lait» de los galos, pueden distribuirse aleatoriamente por casi toda la superficie somática. Se las encuentra conspicuamente en el tronco, respetando casi siempre la región facial. Son planas, pigmentadas o hiperpigmentadas con predominio del color marrón, aunque la tonalidad puede variar incluso en el mismo paciente. Sus diámetros oscilan entre 1 mm, y 20 cm. Su frecuencia es alta, 95% a partir del nacimiento (55). Foto o figura 1.



Figura 1. *Manchas de café con leche típicas en la enfermedad de Von Recklinghausen. Región dorsal. Mayor aumento.*

Resultan del acúmulo de melanocitos originados en la cresta neural (células nerviosas) con sede en la dermis o tejido celular subcutáneo. Aumentan de tamaño durante la primera década, segundo año de edad, fundamentalmente.

Se concibe como signo positivo para el diagnóstico de NF1, sobre todo durante la infancia, el hallazgo de por lo menos seis manchas de café con leche mayores de 1,5 cm.

No es extraño el surgimiento paralelo a las café con leche de pecas o lentigos (freckling) a nivel de las axilas, áreas de flexión, pliegues anatómicos *verbi gratia* submamarios, inguinales e interglúteos, aunque no son patognomónicos de la entidad nosológica en referencia. El segundo parámetro clínico de NF1 viene constituido por los neurofibromas o nódulos que por su asentamiento se subdividen en tres tipos: cutáneos, subcutáneos y profundos.

Son tumores benignos compuestos por células de Schwann, fibroblastos, células perineurales, endoteliales, mastocitos y melánicas. A diferencias de «les taches café au lait», florecen anárquicamente por todas partes más *in extenso* cuando se alojan en epidermis y dermis (cutáneos y subcutáneos). Con tendencia a la exacerbación después de los cinco años edad, son potencialmente capaces de aumentar en cuanto a número tanto en estado de embarazo como durante la adolescencia, tercera y cuarta décadas por ausencia de un factor «supresor» del crecimiento tumoral (58). Foto 2.

Los más frecuentes son los cutáneos, de morfología sesil o pediculada, inconmensurables, en algunos pacientes se han llegado a contabilizar más de diez mil (35).



Foto 2. Paciente con neurofibromatosis temprana y manchas color café con leche.

Los subcutáneos nodulares en esencia, acostumbran seguir el trayecto de los nervios periféricos, aunque a veces forman masas voluminosas de consistencia blanda, bordes mal definidos, dolorosos, connatos, son los denominados plexiformes por su apreciable tamaño y unicidad, prototipos del morbo. Crean exuberantes deformidades como gigantismo en cara y extremidades. Otros lugares de asentamiento preferencial son la cabeza (astrocitomas cerebrales), regiones cervical y torácica. Los localizados en párpados (elefantiasis palpebral) eclosionan en un 25% entre los dos y seis años de edad. De frecuencia unilateral, causantes a ratos de horrenda blefaroptosis asimétrica más acentuada en el borde libre, lado temporal simulando párpado caído o laxo (floppy eyelid syndrome) (5), (10) y (12). A pesar de su lenta evolución se pueden propagar hacia la órbita. Foto 3.



Foto 3. Son neurofibromas múltiples cutáneos, subcutáneos, plexiformes nodulares y difusos. Benignos. Los plexiformes son específicos de la NF1 pudiendo causar aparatosas deformaciones (bolsa de gusanos). Signo de Crowe.

Los profundos se caracterizan por estar relacionados con las raíces nerviosas y recorrido del nervio. Se detectan con poca frecuencia en vísceras a partir del sistema nervioso autónomo (submucosas intestinales, vesicales, etc.), factibles de producir hemorragias intraluminales. La etiopatogenia de los trastornos neurológicos queda explicada por la compresión tumoral a nivel del agujero vertebral o en los agujeros de conjunción. Se atribuye idéntico factor etiológico a las deformidades óseas (escoliosis adquirida), ganglionar, etc. Desde el punto de vista ocular, salvo cristalino y vítreo que se afectan en fases avanzadas, las restantes estructuras del ojo suelen comprometerse desde los albores. Originan mielinizaciones nerviosas en córnea, tomar asiento en cuerpo ciliar, órbita, coroides (llamados hamartomas coroides), astrocitomas retinianos, glaucoma congénito o hidroftalmos, atrofia incompleta del nervio óptico por glioma quiasmático previo edema de papila y demás pares craneales dando lugar a parálisis de la musculatura ocular, etc. (31). Figura 5.

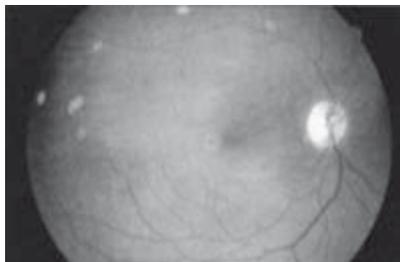


Figura 5. Neurofibromas retinianos. Facomatosis de origen neuroectodérmico (von Recklinghausen). Retinografía simple en color (R.S.C.). Ojo derecho (O.D.). C.D.H.G.

La metaplasia a melanoma maligno de coroides aumenta cuando existen nódulos NF invadiendo la úvea.

La tercera manifestación patognomónica de esta dolencia son los nódulos iridianos o de Lisch promulgados por dicho galeno alemán en 1937. De alto porcentaje (95%) y más patentes a partir de los seis años. Se distinguen muy bien mediante biomicroscopia del segmento anterior ocular, simple exploración con telelupas, lámpara de hendidura

o microscopio corneal. De pequeño tamaño diámetro alrededor de 1 mm, pigmentados, asintomáticos, redondeados, bordes bien definidos, melanocíticos, con prominencia en la superficie del iris, binoculares casi siempre y con tendencia aumento cuantitativo con el paso del tiempo (14), (37) y (39). Foto 5.

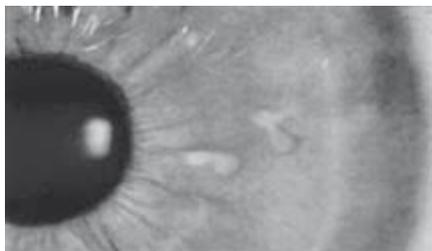


Foto 5. *Nódulos de Lisch. Mayor aumento. Aspecto biomicroscópico. C.D.H.G.*

La iridoangiofluoresceingrafía detecta una peculiar hiperpermeabilidad en la arborización vascular iridiana 70%, cuando existen nódulos de Lisch.

## **NF2**

Esta variante, también conocida como NF del VIII par craneal, del acústico o auditivo, vestíbulo coclear, se caracteriza porque en ella las lesiones neurofibromatosas principales radican en el SNC o neuroeje. Comprometen con mayor asiduidad ambos nervios auditivos justificando la sordera total o la hipoacusia. A pesar de ello, han sido reportados casos de neurinomas unilaterales, meningiomas intracraneales, gliomas, etc., con escasa, casi nula, participación dérmica. El locus de la NF2 se encuentra en el centro brazo largo del cromosoma 22 (22q 11.1 22q 13.1). La anomalía menor en frecuencia que la NF1, interesa a uno por cada 50.000 afectados. No se encuentran nódulos de Lisch, pocas manchas de café con leche y apenas neurofibromas, excepto los mencionados precedentemente. En el órgano visual pueden aparecer opacidades capsulares posteriores y corticales de cristalino asociadas a tumores retinianos de análoga etiología como ya expuesto y casi siempre en enfermos menores de treinta años de edad. Multifactorial, pues han sido descritos casos con moderada macrocefalia, baja talla, retardo desarrollo corporal y mental, lo último hasta un 10%. Cifosis y/o incurvatura de huesos largos en un 20%, deformidades con fracturas óseas y pseudoartrosis, pubertad precoz, cefaleas, convulsiones, estreñimiento, hipertensión arterial, tumor de Wilms, neurofibrosarcomas, rabdomiosarcoma, carcinoma de tiroides, algunos tipos de leucemia... En cuanto a pronóstico y tratamiento conviene señalar que su exéresis es muy difícil y no pocas veces el aspecto estético post-quirúrgico resulta peor. La cirugía mayor está contraindicada salvo existencia de graves deformaciones, trastornos funcionales, de naturaleza compresiva, riesgo vital o por malignidad. Además estas malformaciones tumorales, tanto intracraneales secundarias al síndrome, así como las neoplasias extracraneales, son resistentes, responden mal en grado superlativo a la poliquimio y radioterapia (3).

La radiografía simple convencional, el antiguo pneumoencefalograma, la TAC (tomografía axial computorizada), la RMN (resonancia magnética nuclear), gammagrafía y restantes métodos exploratorios son elementos de incalculable e imprescindible valor diagnóstico. Desgraciadamente la autopsia o necropsia tiene la última palabra. Exponemos a continuación unos cuadros o tablas sinópticas alusivas.

**NEUROFIBROMATOSIS NF1 O TIPO 1.  
CRITERIOS DIAGNÓSTICOS (MÍNIMO 2)**

1. Manchas de café con leche, 6 como mínimo. Diámetro superior a 5 mm en pacientes prepúberes y superior a los 10 en adultos.
2. Presencia de por lo menos 2 neurofibromas o de un neurofibroma plexiforme.
3. Existencia de un neurofibroma plexiforme palpebral superior.
4. Pseudoefélides o lentigos (pecas) en regiones axilares, inguinales, submarias...
5. Glioma del II par craneal, del quiasma óptico o en las vías de tránsito óculo-occipital.
6. Por lo menos 2 hamartomas de iris (nódulos iridianos de Lisch).
7. Displasia ósea (esfenoides, vértebras en sacabocados, adelgazamiento de huesos largos con o sin pseudoartrosis, etc.).
8. Antecedente hereditario de primer grado (padre, hermano...), portador de NF1.

**MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS Y ENDOCRINAS NF1**

1. Endocrinas: pubertad precoz o tardía, alteraciones del habla e hipocrecimiento.
2. Neurológicas: convulsiones, idiocia (deficiencia o retardo mental), dificultad en aprendizaje, tumores cerebrales, asimetrías por hipertrofias localizadas (gigantismo parcial en cara y extremidades), sordera, glioma de II par craneal...

**C.D.H.G.**

**MANIFESTACIONES DERMATO-OFTALMOLÓGICAS NF1**

1. Manchas de café con leche y neurinomas de párpados (problemas cosméticos y de impacto psico-social).
2. Hamartoma astrocítico.
3. Membranas epirretinianas.
4. Fibras mielinizadas.
5. Hamartomas conjuntivales.
6. Glaucoma congénito ipsilateral asociado al neurofibroma plexiforme del párpado superior.
7. Nervios corneales prominentes.
8. Catarata subcapsular posterior.
9. Meningiomas del II par craneal.
10. Proptosis: glioma del N.O.; neurofibroma orbitario, schwannoma y defectos en la estructura del vértice orbitario (ausencia ala mayor del esfenoides) ocasionando exoftalmos pulsátil.

Asociación a otras alteraciones de la cresta neural: nevus de Ota, melanoma maligno de coroides, melanoma conjuntival.

### **RESUMEN NF1**

1. Nódulos de Lisch.
2. Manchas de café con leche «café au lait».
3. Neurofibromas.
4. Papel importante del oftalmólogo en el diagnóstico diferencial de la enfermedad.
5. Ponderar importancia del consejo genético: AD con elevada penetrancia.
6. Destacar la importancia del abordaje multidisciplinar en las manifestaciones palpebrales y orbitarias tributarias de cirugía.

### **CONDUCTA ANTE NF1**

1. No existe tratamiento radical o curativo para la NF1.
2. Para el dolor: codeína + paracetamol, cordotomía, neuroestimulación subcutánea, antidepresivos...
3. Coparticipación multidisciplinaria, revisión anual.
4. Exéresis de los neurofibromas en caso de algias o compresión.
5. Tratamiento cosmético de las manchas patognomónicas.
6. Estudio familiar: evaluación clínica ocular y radiológica fraternal, paterna más asesoramiento genético.

### **NEUROFIBROMATOSIS TIPO 2 O DEL ACÚSTICO O DEL VESTÍBULO-COCLEAR (NF2) CRITERIOS DIAGNÓSTICOS (MÍNIMO 1)**

1. Neurinoma bilateral del VIII par craneal (Neurofibroma acústico bilateral confirmado mediante TAC o RMN).
2. Tumoración nerviosa unilateral del nervio craneal auditivo. Schwannomas múltiples en nervios periféricos y/o radiculares. Meningioma intracraneal...
3. Glioma.
4. Neurofibroma, aunque con menores signos tegumentarios.
5. Catarata cortical y capsular posterior en edad precoz.
6. Familiar de primer grado con NF2 (uno de los padres, un hermano o un hijo).
7. Parálisis facial, pérdida de equilibrio, de motricidad, de sensibilidad, dolor de cabeza, complejo psíquico por estética, etc.

La conducta terapéutica para NF en conjunto es muy parecida con ligeras variantes, por razones obvias.

## Esclerosis cerebral tuberosa o Enfermedad de Bourneville Pringle

La esclerosis cerebral tuberosa descrita por Bourneville en 1880, es una facomatosis multisistémica de carácter autosómico dominante en el 30% de los casos. En el restante porcentaje predomina la forma o penetrancia esporádica por mutación genética. Han sido reportados casos de expresión variable (36) y (60).

El gen alterado se encuentra en la parte distal de los brazos largo y corto cromosomas 9 y 34 en un 50% (9q. 34-1). Otros en igual proporción señalan el locus en 1.6q. 13-3. Su prevalencia es de 1/3000 (17), (20).

La lesión anatomopatológica típica extraocular es el hamartoma astrocitario enraizado en riñón, cerebro o piel. Aflora durante la primera infancia generalmente antes de los dos años en un 25% y en 60%, previo a los diez, segunda infancia (49).

Son signos característicos la tríada propuesta por Vogt: adenoma sebáceo o de Pringle, epilepsia y retraso mental o idiocia u oligofrenia (47). Foto 6.



Foto 6. *Triada sintomática: Epiloia constituida por: Adenoma sebáceo o de Pringle. Epilepsia e idiocia.*

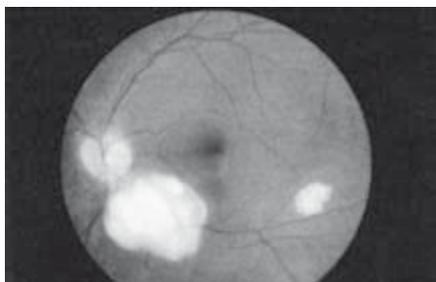
El adenoma sebáceo es nodular, dérmico (angiofibroma nodular), difundido por Pringle en 1890, provisto de coloración rosácea o roja amarillenta, esta última hizo pensar en las glándulas sebáceas, pero es debida realmente a una proliferación del tejido conjuntivo, a la vasodilatación y neovascularización. Aparece en el 83% de los casos y en niños de cuatro años. De fácil reconocimiento simétrico en regiones facial, perinasal, malar, distribuyéndose en forma de mariposa con un tamaño cuya dimensión oscila entre una avellana y la cabeza de un alfiler. Dicha erupción papular, acompañada por telangectasias, puede localizarse por análogo en zonas ungueal y periungueal (tumor de Koenen), en encías (asiento gingival) y lengua (11). Otras manifestaciones cutáneas, multiformes del cuadro clínico, son los melanosomas inmaduros (manchas de café con leche) infrecuentes, las máculas hipopigmentadas en el 80% de individuos afectados, presentes desde el nacimiento y de incalculable valor diagnóstico cuando existen convulsiones pueriles. También se identifican infiltraciones fibromatosas en región lumbosacra (placas de lija o piel de tiburón) entre 20-35%. El componente tegumentario suele identificarse empleando las luces de Wood. Tanto la participación neurológica como la esquelética, visceral, cardíaca, son supremamente abigarradas. Cuadros epilépticos, trastornos mentales, astrocitomas malignos, calcificaciones intracraneales, hamartomas

o nódulos corticales, tubérculos intracerebrales, tumores periventriculares, osteopatía quística, estenosis pulmonar o aórtica por rhabdomiosarcoma cardíaco, riñón poliquístico, hematuria, hipertensión arterial, angiomiolipoma, fibrosis pulmonar, quistes subpleurales, etc., se diagnostican con el auxilio de la RMN. TAC. Radiografía simple y demás pruebas exploratorias (47).

Los signos oculares son fortuitos, se descubren inopinadamente, dada la escasa sintomatología. Se dividen en extra retinianos y retinianos. Los primeros son poco frecuentes. Dignos de mención: coloboma de iris, de coroides, de cristalino, glaucoma esporádico, poliosis, despigmentación sectorial irídea, angiofibroma blefaroconjuntival, etc.

Van der Hoeve asoció la implicación retiniana a la tríada de Vogt: el hamartoma astrocítico de la retina, considerado por muchos como ente patognomónico o máximo representante de esta nosología.

La imagen endoscópica del facoma o hamartoma orienta su ubicación en las capas internas de la retina (células ganglionares), ocultando una arteriola y con extensión poco frecuente hacia las márgenes de la papila (46). Fotografía 7.



Fotografía 7. *Facoma retiniano tipo II, infrapapilar. Enfermedad de Bourneville. R.S.C. Ojo izquierdo (O.I). C.D.H.G.*

La angiografía inyectando fluoresceína sódica o fluoresceingrafía (AGF) proporciona inmenso valor auxiliar para establecer el diagnóstico definitivo, lo mismo TCO (tomografía de coherencia óptica) y ecografía (ultrasonografía). Las oftalmoscopias directa o imagen recta, binocular o indirecta o imagen invertida y la biomicroscopia, son imprescindibles. Recurrimos a la AGF con verde indocianina y a la TCO mediante autofluorescencia con laser azul, circunstancialmente (29).

El tamaño de esta masa tumoral retiniana, única o múltiple oscila entre 0,5 y 4 diámetros papilares (DP), binocular en ocasiones, presente en más del 50% de pacientes. Tonalidad general grisácea-blanquecina. Existen tres tipos morfológicos. El I caracterizado por su translucidez o semitransparencia, asalmonados, lisos, ovales, planos relativamente, no calcificados y más engrosados que el ligero espesamiento sospechoso de la retina. El Tipo II de aspecto globuloso, elevado, opaco o blanco-grisáceo, multinodular y con tendencia a la calcificación. Recuerda a una fruta, la mora. El Tipo III o de transición con características del binomio anterior. La AGF convencional revela efecto máscara o pantalla en tiempos precoces o coroides y una hiperfluorescencia difusa en los tardíos. Esto último debido al acúmulo e impregnación del colorante fluoresceínico por toda la superficie tumoral. Dada su condición de autofluorescencia, la prueba selectiva permite descubrir si existen tumores ocultos, oftalmoscópicamente negativos. De evolución

parsimoniosa, cuando se extienden lo hacen intraocularmente (progresión endofítica), lo cual induce perfilar el diagnóstico diferencial frente a retinoblastoma, toxoplasmosis, granuloma por toxocara, lesiones periflebíticas, focos corio-retinianos y otras. A veces se desprenden de la retina floculando libremente en cavidad vítrea aparentando opacidades inflamatorias u opérculo flotante por desprendimiento de retina (DR) subclínico. Según precitado, figuran en su composición desde el punto de vista histológico una red o serie de astrocitos fibrosos, grandes vasos y calcificaciones. Algunos autores admiten muy buenos resultados tras destrucción masiva en sesiones esporádicas mediante terapéutica física a base de fotocoagulación laser y con el inveterado aparato de xenón de manera especial, cuando existe riesgo de compromiso macular.

Tributarios de seguimiento estricto, pues aún quiescentes y sin observar otras incidencias groseras iniciales, son responsables de importante disminución agudeza visual por la existencia de insospechables lesiones intracraneales, las cuales generan atrofia secundaria de nervio óptico post-edema, en vías de tránsito óculo-occipital por obstrucción circulatoria de líquido cefalorraquídeo y consecuente hemianopsia, estrabismo, etc. Foto 8.



Foto 8. *Estrabismo interno ojo izquierdo, secundario a atrofia incompleta del nervio óptico. Esclerosis cerebral tuberosa.*

Pueden inducir aparatosas complicaciones como hemorragia masiva de vítreo (hemofthalmos secundarios) a partir de sus plexos vasculares o de quistes hemáticos intratumorales, DR neurosensoriales, exudación intra o subretiniana... Como vemos, estas enfermedades sobrepasan eventualmente los límites de la Dermatología y Oftalmología.

## **HAMARTOBLASTOSIS MESODÉRMICAS**

### **Enfermedad de Sturge-Weber-Krabbe**

También denominada angiomatosis trigémino cerebral, meníngeo cutánea, encéfalo-trigeminal, síndrome de Sturge-Weber-Dimitri, difiere de las demás facomatosis, en términos genéticos, por la ausencia de un patrón o estigma hereditario establecido. Caracterizada por malformaciones vasculares capilares de nacimiento, angiomas, de ahí su nombre. Descrita por primera vez gracias a Schirmer en 1860, Sturge en 1879 confeccionó la completa descripción clínica y más tarde Weber en 1922, demostró las alteraciones radiográficas. Aún con múltiples variantes, clínicamente predomina el hemangioma o angioma facial paralelo al intracraneal meníngeo ipsilateral, conjuntival, palpebral, difuso en coroides, epiescleral y glaucoma congénito o hidrofthalmos este en un 15-30%, etc., como posible consecuencia de defectos interactivos entre elementos derivados del endotelio vascular y cresta neural.

El estigma cutáneo, precisión diagnóstico, lo expresa el angioma facial o nevus flamígero o naevus flammeus de básico asiento en la cara siguiendo trayecto ramas del nervio trigémino o V par craneal (oftálmica o primera rama, maxilar superior o segunda y la tercera o maxilar inferior), respetando a menudo la línea media. Puede hacer diana en todas a la vez o por separado. Poco propenso a extensión, sin embargo con el tiempo se transforma en nódulos fibrosos que patentizan el síndrome. También se le puede encontrar en mucosas labiales, bucales, lengua, faringe, fosas nasales, órbita, etc. (19), (48) y (53). Foto 9.



Foto 9. *Naevus flammeus característico, enfermedad de Sturge-Weber-Krabbe-Dimitri. Estrabismo y catarata. Se encuentran involucradas las tres ramas del V par craneal.*

Complementan el cuadro unas máculas vasculares presentes desde primera infancia, las peculiares manchas en vino de Oporto distribuidas por la piel de las piernas, región plantar y otras zonas de la economía corporal. Fotografía 10.

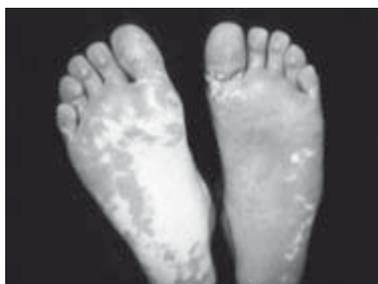
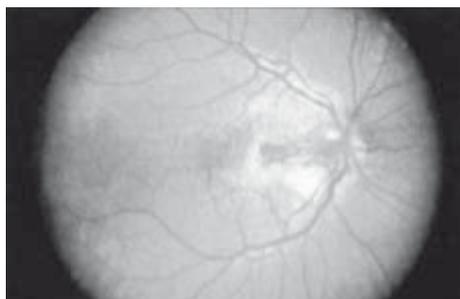


Foto 10. *Las plantas de los pies en esta fotografía presentan manchas rojas o en vino de Oporto. C.D.H.G.*

Las implicaciones neurológicas de este cuadro neurocutáneo se consolidan gracias a la detección de angiomas intracraneales en lóbulo occipital, piamadre, aracnoides, procreando convulsiones tipo «gran mal», retardo mental, hemiplejía, calcificaciones vasculares, etc., con las consecuentes amputaciones campimétricas. Los trastornos oculares más preocupantes son repitiendo, el glaucoma congénito y el hemangioma difuso de coroides. Tabla 2.

El mecanismo fisiopatológico de la hipertensión intraocular en el hidroftalmos o glaucoma congénito queda evidenciado por la formación de anastomosis o shunts arterio-

venosos faciales, palpebrales, conjuntivales, epiesclerales, angiomasos, ipsilaterales que dificultan el paso o vía del humor acuoso elevando la presión venosa. Otras hipótesis notifican anomalías estructurales en el ángulo de la cámara anterior, cambios degenerativos en el canal de Schlemm y red trabecular, interferencia tumoral en la inervación simpática, etc. El tratamiento médico pautado no siempre es heroico. En caso de fracaso debemos recurrir a procedimientos quirúrgicos (goniotomías, trabeculotomías, trabeculectomías con aplicación intraoperatoria de mitomicina, implantes valvulares, etc.) todas ellas bajo pronóstico reservado (2). El hemangioma coroideo difuso ipsilateral es muy frecuente (40-50%), de eminente localización en polo posterior no es raro descubrirle próximo a la papila. Foto 11.



Fotografía 11. *Hemangioma coroideo próximo a II par craneal. Angiomatosis encéfalo-trigéminal. Imagen panorámica. R.S.C. O.D.*

Su aspecto es circular, moderadamente elevado y acostumbrado color naranja. En ocasiones pasan desapercibidos, de evolución lenta o retardada y evidente sintomatología durante la juventud. Pueden dar lugar a DR secundarios exudativos, degeneraciones quísticas retinianas, gliosis, calcificaciones y transformaciones fibrosas del epitelio pigmentario. El informe histológico reporta su composición por numerosos vasos gruesos de paredes finas, divididos septualmente. Mixtos (cavernosos y capilares) a diferencia de los espontáneos desvinculados con el síndrome en los que predomina un 50% del tipo mixto y cavernoso en la mitad restante. Es muy valiosa la exploración diagnóstica mediante ecografía modos A y B. Responden favorablemente a la terapéutica física con el hoy casi en total desuso fotocoagulador de gas xenón, láseres, braquiterapia epiescleral, teleterapia circunscrita con protones, estereotaxia con fotones en fin, son muy radiosensibles.

Citémos otros trastornos oculares ligados al síndrome, aunque poco frecuentes: heterocromía iridiana, megalocórnea, coloboma de papila e iris, subluxación cristaliniana, retinitis pigmentosa, hipermetropía homolateral, alteraciones campimétricas...

**ENFERMEDAD DE STURGE-WEBER-KRABBE-DIMITRI  
CRITERIO DIAGNÓSTICO**

1. Nevus flamígero facial más angiomas sistémicos (componente dérmico).
2. Glaucoma, catarata, hemangiomas de fundus oculi (participación oftalmológica).
3. Calcificaciones cerebrales descritas por Weber en 1922 mediante hallazgos radiográficos típicos, episodios o crisis de epilepsia e idiocia...

**Tabla 2**

**C.D.H.G.**

## Enfermedad de Von Hippel-Lindau

También conocida como síndrome angioglioblastomatosis familiar retino-cerebelosa, por el asentamiento de los angioblastomas. Descrita por dos grupos independientes dirigidos uno por Eugen Von Hippel (en 1894), ciudad de Heidelberg, quien expuso las manifestaciones oftálmicas y extracerebelosas. El segundo más tarde, encabezado por Arvid Lindau (en 1926), que puso en evidencia las conexiones cerebelosas (16), (52).

Las manifestaciones clínicas incluyen tumores angiomasos retinianos, viscerales, del SNC con carácter familiar hereditario, transmisión autosómica dominante, penetrancia incompleta y expresividad variable. El gen se halla en el locus del cromosoma 3 brazo corto (3p25-26) e incidencia o prevalencia de un caso por cada 40.000 nacimientos (33), (40) y (59).

Se trata de una disgenesia mesodérmica heterogénea de diagnóstico entre los dieciocho y treinta años, asintomática hasta entonces. Son hemangiomas capilares acompañados de formaciones quísticas. El epónimo Von Hippel-Lindau se emplea cuando la facomatosis engloba retina y SNC. Cuando el proceso angiomaso se limita a retina con carácter exclusivo, le denominan enfermedad de Von Hippel (8), (13) y (21).

Las alteraciones sistémicas son numerosas, han sido descritas más de 25 e índice de mortalidad sumamente elevado debido a carcinomas renales o a hemangiomas cerebelosos. Los últimos acusan signo de Romberg, ataxia, vértigo habitual, rigidez de nuca, cuadros de hidrocefalia e hipertensión endocraneal cuando invaden el III ventrículo o el acueducto de Silvio. Rememoramos las Tegumentarias: nevus melanocítico y manchas de café con leche. Viscerales y Glandulares: quistes de riñón, suprarrenales, de páncreas, hígado, esplénicos, epidídimo, ovario, feocromocitoma, adenomas, carcinomas y de otros órganos (41), (42).

Del SNC: a la mencionada causa de frecuente mortalidad debemos añadir los hemangioblastomas en médula espinal. En cuanto alteraciones oftalmológicas, consecuentes a las del neuroeje, son dignas de mención el nistagmus, estasis papilar, parálisis óculo-motoras y déficits campimétricos, principalmente (43), (44).

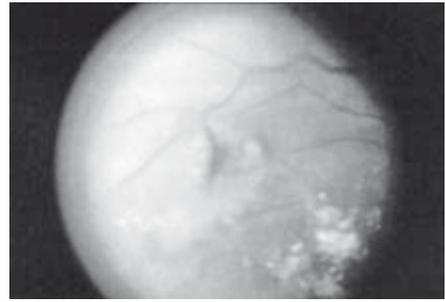
Cuando alumbran los trastornos oculares, en especial durante la tercera década, surge importante deterioro visual secundario a hemorragias y o exudados paratumorales retinianos. El angioma de la retina es el prototipo insigne. Único o múltiple entre el 40-60% de casos. Binocular en ocasiones, polimorfo y curiosa radicación en ojo izquierdo en casos de unilateralidad. Adopta aspecto globuloso por congestión capilar, revestido de un tinte rojizo anaranjado con vasos nutricios supletorios y de drenaje (aférentes-eferentes), tortuosos, ingurgitados, de curso paralelo, anastomosis arterio-venosa periférica de los mismos más ubicación tumoral en polo posterior dando la impresión de una falsa o vaga imagen similar a otra papila, la confusa pseudopapila (28), (32) y (38). Fotos 12 y 13.

Pueden sobrepasar los 3 mm DP. Cuando crecen en dirección exoftálica (progresión extraocular), gestan conexiones con la coroides, condición que dificulta sobremanera los diversos parámetros terapéuticos ensombreciendo el pronóstico. Poseen pavoroso poder hemorragíparo, dando lugar a hemorragias retinianas, neovasos en iris y hemoftalmos secundarios. Otras posibles complicaciones serían el DR traccional, regmatógeno, proliferaciones vítreo-retinianas masivas, membranas epi-retinianas, exudados duros compuestos por depósitos de colesterolina, manchas blancas degenerativas en área macular de aspecto circinado o estelar, etc.



Fotografía 12. *Papila normal.*

C.D.H.G.



Fotografía 13. *Pseudo imagen de dos papilas. Angiomatosis de Von Hippel-Lindau. Localización en polo posterior. R.S.C. O.D.*

El utillaje o screening empleado para definir el diagnóstico ocular es abundantísimo: fundoscopia, biomicroscopia, ecografía, RMN, TAC, TCO, AGF, retinografía estándar, transluminación, historia familiar. En plan general determinación de metanefrina y ácido vanilmandélico en orina, RMN craneal y de médula espinal, TAC abdominal, etc. Tabla 3. Tomadas a tiempo el pronóstico *quoad visum* suele ser bueno, no obstante el *quoad vitam* es amargamente malo, según lo comentado. A todo ello debemos añadir la metaplasia maligna (57). Como tratamiento se estila la fotocoagulación, ideal cuando las dimensiones tumorales son inferiores a 4,5 mm (9), (22) y (24). Otras opciones serían la criocoagulación transescleral, termoterapia transpupilar, fototerapia dinámica, radioterapia (teleterapia con protones o mediante braquiterapia epiescleral), cirugía simple combinada, consejo genético, etc.

### ENFERMEDAD DE VON HIPPEL-LINDAU. CRITERIO DIAGNÓSTICO

1. Angiomas endo-oculares, específicamente.
2. Angioblastomas sistema nervioso central (neuroeje) con predominio en cerebelo.
3. Angioglioblastomas por toda la economía corporal (lesiones poliquísticas en riñón, páncreas, glándulas suprarrenales, hígado, ovario, epidídimo), etc.

Como diagnóstico diferencial debemos considerar algunos parámetros para excluir enfermedades sistémicas relacionadas, por ejemplo: conteo de células sanguíneas buscando policitemia vera, evaluación de catecolaminas en orina para la detección de feocromocitoma, descartar carcinoma de células renales mediante examen (hematuria) y citología urinaria, determinación ácidos vanilmandélico y metanefrina también en orina, TAC y RMN...

**Tabla 3**

**C.D.H.G.**

Dos casos avalan nuestra experiencia personal, ambos con afectación unilateral y ojo adelfo sano. No antecedentes familiares significativos ni manifestaciones sistémicas de interés comprobado mediante exámenes y pruebas reglamentarias. Excelente respuesta a terapéutica física con xenón y láser-coagulación (24). Fotos 14 y 15.

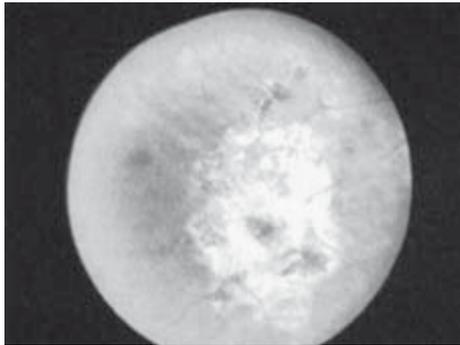


Foto 14. Tumor completamente destruido con xenón. R.S.C. O.D.

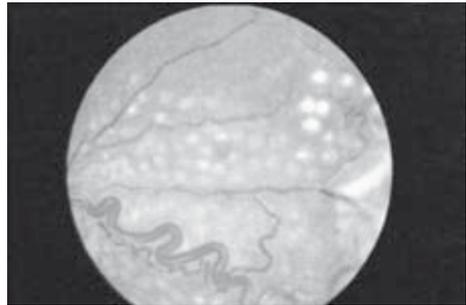


Foto 15. Enfermedad de Von Hippel-Lindau. Fotocoagulación láser en zonas retinianas vecinas a vasos aferentes y eferentes del tumor. R.S.C. O.I.

C.D.H.G.

La barrera hemato-retiniana comprende dos componentes: uno endotelial no fenestrado a nivel de los vasos retinianos, y otro corioideo fenestrado, similar al del glomérulo renal, cuya representación corre a cargo de los capilares de la capa corio-capilar de la coroides, de la membrana de Bruch y del epitelio pigmentario. En el epitelio pigmentario se describen las uniones celulares por medio de las zonulae occludentes o uniones cerradas (tight junctions de los anglosajones y jonctions serrées de los galos). Encontramos las mismas en el endotelio de los capilares de la retina (27). Dicha barrera impide el paso de macromoléculas de elevado peso molecular, permitiendo solo su paso en cantidades mínimas o cuando existen enfermedades que alteran su permeabilidad. Figura 5.

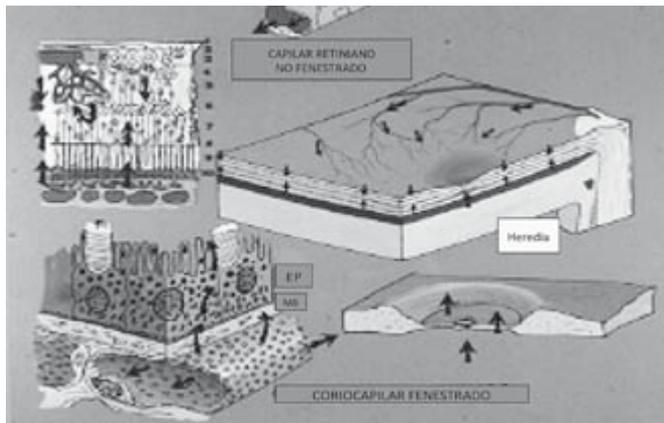


Figura 5. Barrera hemato-retiniana. C.D.H.G.

Algunas oftalmopatías tributarias de terapia sistémica requieren el suministro de grandes y elevadísimas dosis de fármacos (megadosis), pues la barrera hemato-retiniana impide en proporción cercana al 90%, la penetración intraocular. Es decir, se aprovecha un exiguo 10%, sirviendo lo restante para ocasionar trastornos secundarios, iatrogénicos. El bevacizumab anticuerpo monoclonal humanizado que pesa 149 kD, el ranibizumab 48 kD, entre otras, son proteínas que reconocen y se unen de forma específica y única

a otras proteínas del organismo, de forma selectiva a las proteínas llamadas factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, iniciales en inglés y FCEV en español), de localización en las paredes de los vasos sanguíneos y linfáticos del organismo. El VEGF es necesario para que los vasos sanguíneos crezcan dentro del tumor, que lo suplen con nutrientes y oxígeno. Cuando estos anticuerpos monoclonales llamados anti-VEGF se unen al VEGF, frenan su función correcta, mitógena, previniendo el crecimiento del tumor al bloquear la progresión de los vasos sanguíneos (angiogénicos) que aportan los nutrientes y oxígeno necesarios a dicha neoformación (7). Al igual que otras sustancias anti-VEGF, también denominadas anti-angiogénicas, el bevacizumab se utiliza en el tratamiento del cáncer de mama metastásico, de pulmón no microcítico y renal avanzado junto al régimen de quimioterapia con platino. Los anticuerpos monoclonales se originan a partir de *Escherichia coli* y de ratones inmunizados, sustituyendo una parte con proteína humana (humanizados), para reducir la antigenicidad. Se utiliza biotecnología de ADN recombinante. Rosenfeld encontró mejorías en casos de DMAE (Degeneración macular asociada a la edad) en pacientes tratados de trastornos extra-oculares malignos mediante anti-VEGF. Teniendo en cuenta las características de la barrera hemato-retiniana decidió emplear dichos agentes o factores farmacológicos anti-angiogénicos *in situ*, consiguiendo muy buenos resultados (7). Angiogénesis y neovascularización son modernos conceptos sinónimos, empleados para describir la aparición de nuevos vasos patológicos retino-coroideos en un amplio espectro de oftalmopatías (alrededor de cincuenta), las cuales afectan gravemente la visión central. Citamos entre otras: oclusiones vasculares retinianas, la retinopatía diabética, de la prematuridad, degeneración macular asociada a la edad (DMAE), algunas facomatososis, etc. Estos factores bloquean el crecimiento de las membranas tras disminuir el aporte sanguíneo de sus nutrientes, de O<sub>2</sub>, aumentan la vasoconstricción vascular, mejoran la permeabilidad de la barrera hemato-retiniana, disminuyen la producción del FCEV... Figuras 6, 7 y 8.

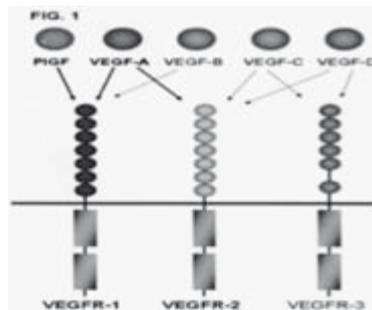


Figura 6. C.D.H.G.

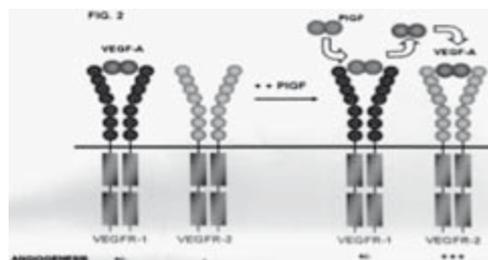


Figura 7. C.D.H.G.



Figura 8. Esquema de los diferentes grupos de fármacos dirigidos a inhibir la acción del FCEV: 1) Inhibidores de la síntesis del FCEV; 2) Aptámeros (Pegabtanib); 3) Anticuerpos anti-FCEV (ranibizumab, bevacizumab); 4) Anticuerpos antireceptor-FCEV; 5) Análogos del receptor FCEV; 6) Atrapante del FCEV (VEGF-Trap), y 7) Inhibidores de protein-tirosín-cinasa implicadas en la señalización intracelular.

### AFLIBERCEPT, GRAN POTENCIAL (VEGF TRAP EYE)

Este compuesto posee la capacidad de bloquear simultáneamente varios factores (al menos cinco isoformas) de crecimiento vascular, proporcionando un efecto antiangiogénico más potente, más duradero, menos propenso al desarrollo de resistencias y mayor rentabilidad desde el punto de vista económico. No es lo mismo disparar con fusil que con ametralladora.

### CONCLUSIÓN

En vista de la ausencia inicial de virus, microbios, parásitos, hongos, gérmenes, etc., en todas estas hamartoblastosis, consideramos posible involucrar factores etiopatogénicos de índole autoagresiva o autoinmunitarios.

Las células madres (stem cells), son capaces de generar en orden ilimitado, nuevas células dividiéndose y replicándose automáticamente. Se encuentran en todos los organismos pluricelulares. Existen cuatro tipos diferentes de células madres, las de mayor importancia científica son dos: Las pluripotentes, que pueden reproducir cualquier tipo de célula del cuerpo desde las del corazón hasta las del cerebro. Se denominan embrionarias porque se encuentran en embriones humanos y dependientes hasta el presente de la tan debatida clonación. Las multipotentes adultas o somáticas, dada su histocompatibilidad pueden almacenarse en bancos especiales con objeto de reproducir células de su propia estirpe, linaje o identidad, proveyendo a ciertos tejidos como las células madres hematopoyéticas de la médula ósea, del epitelio corneal, epidermis, epitelio gastrointestinal, capacidad de auto reparación y auto regeneración. Se las encuentra tanto en adultos como en el cordón umbilical de recién nacidos. Su utilidad es menor que las pluripotentes, pues no producen cualquier célula del organismo humano. Al proceder del mismo paciente o parientes afines, no ocasionan rechazo cuando se emplean como parches autólogos. Las stem cells adultas derivadas de la médula ósea inyectadas a través de catéteres en cavidad vítrea y retro-retina según recientes acontecimientos experimentales son capaces de estabilizar alteraciones en la barrera hemato-retiniana pudiendo de cara al futuro, ser utilizadas para tratar enfermedades del fondo ocular. Es interesante enunciar con independencia de la bioética y discrepantes silogismos afines como la Oftalmología ocupa

un lugar preponderante, vanguardista dentro de las investigaciones médicas basadas precisamente en el tratamiento de enfermedades retinianas mediante empleo de células madres (34). Las Facomatosis Mesodérmicas podemos afirmar hasta el presente, son las de mejor pronóstico visual. Algunas de ellas responden favorablemente a la terapéutica física mediante foto y criocoagulación e incluso pueden tratarse moderna y selectivamente hasta nueva disposición implantando los difundidos dispositivos biodegradables o anti-inflamatorios de liberación intravítrea etc. (6).

## BIBLIOGRAFÍA

- (1) Barker, D; Wright, E., Nguyen, K.: «Gene for Von Recklinghausen neurofibromatosis in the pericentrometric region of chromosome 17». *Science*. 236: 1100-1102. 1987.
- (2) Barraquer *et al.*: *Microcirugía de los glaucomas*. Publicaciones del Instituto Barraquer. 155-156. Barcelona. España. 1997.
- (3) Bauzet, P., Bodin, B.: *Chirurgie plastique dans la maladie de Recklinghausen*. Sem. Hôp. Paris. 61: 2705-2708. 1985.
- (4) Beck, R. W., Hanno, R.: «The phakomatoses». *Int. Ophthalmol. Clin.* 25: 97-116. 1985.
- (5) Beletto, G.: «Neurofibroma plessiforme della palpebra con interesamento congiuntivale». *Riv. Oto-neuro-oftal.* 34: 201-223. 1959.
- (6) Belfort Jr. Rubens; Muccioli, Cristina; Lee, Susan, Robinson, Michael R.: *Ozurdex... A novel dexamethasone delivery system for treatment of macular edema following retinal vein occlusion*. 14-17. Asociación Pan-Americana de Oftalmología. Vol. X. N.º 1. Marzo, 2011.
- (7) Bonafonte, Sergio; Bonafonte, Elena, García A. Charles: «Evaluación del uso de antiangiogénicos (anti-VEGF) en la degeneración macular asociada a la edad. ¿Cuándo y por qué?», 12-14. Vol. 4. N.º 2. *Highlights of vitreoretina*. Edición en español. 2011.
- (8) Bonnet, M., Garnier, M. «Traitement des angiomes capillaires rétinien de la maladie de Von Hippel». *J. Fr. Ophtal.* 7: 545-555. 1984.
- (9) Boyd, Samuel: «Alerta diagnóstica en casos con síndrome de Von Hippel-Lindau». 11-13. Vol. 3. N.º 3. *Highlights of vitreoretina*. Edición en Español. 2010.
- (10) Cariello, Julio Angelino; Viana, Giovani; André P. Osaki Midori Hentona, Hofling Lima, Ana Luisa: *Presumed floppy eyelid syndrome as the initial presentation of neurofibromatosis*. 113-114. Asociación Pan-Americana de Oftalmología. Vol. X. N.º 4. Diciembre, 2011.
- (11) Casanovas, J., Vilanova, X.: *Dermato-Oftalmología*. 313-365. Editorial Alhacen. Barcelona. 1967.
- (12) Chaabouni, F.; Fourati, M.; Feki, J.; Abbes, F.; Charfi, N., y Dhouib, I.: «Maladie de Von Recklinghausen. Manifestation ophtalmologique inhabituelle: l'énophtalmie pulsatile». *Ophthalmologie*. 11: 18-21. Masson. Paris. 1997.
- (13) Chaabouni, M.; Ben Zina, Z.; Fourah, M.; Zayani, A.; Kamoun, B.; Ben Ayed, H., y Ellouze, S.: «Maladie de Von Hippel. A propos de 3 observations». *Ophthalmologie*. 11: 22-27. Masson. Paris. 1997.
- (14) Duch, Francisco y Gabarró, Inés: «Incidencia de los hamartomas de iris (nódulos de Lisch) en la neurofibromatosis». *St. Ophtal.* Vol. V. N.º 3. 57-61. 1986.
- (15) Duke-Elder, Sir Steward and Dobree, John H.: «Diseases of the retina». *System of ophthalmology*. Vol. X: 738-740. Henry Kimpton. London. 1967.
- (16) Elizalde Montagut, Javier; Álvarez, Alejandro; Piñero, Ana María y Barraquer, Rafael Ignacio: *Tumores vasculares de la retina y la coroides*. Primera edición. Indoor Color, S. L. España. 2008.

- (17) Fashold, R.; Rott, H. D.; Claussen, U., Schmalenberger, B.: «Tuberous sclerosis in a child with de novo translocation». t(3;12) (p26.3;q23). *Clin. Genet.* 40: 326-328. 1991.
- (18) Flament, J. y Storck, D.: *Oeil et pathologie générale*. Société française d'Ophthalmologie. Masson. Paris. 1997.
- (19) Giovanni, A., Caponetti, A.: «Le síndrome de Sturge-Weber». *Bull. Mém. Soc. Ophthalmol. Fr.* 95: 484-487-1984.
- (20) Halnes, J. L.; Short, M. P.; Kwiatkoski, D. J.; Jewell, A.; Andermann, E.; Bejjani, B.; Yang, C. H.; Gusella, J. F., Amos, J. A.: «Localization for one gene for tuberous sclerosis within 9q32-9q 34 and further evidence for heterogeneity». *Am. J. Hum. Genet.* 49: 764-772. 1991.
- (21) Hardwing, P. W. and Robertson, D. M.: «Von Hippel-Lindau disease: a familial often lethal, multisystem phakomatosis». *Ophthalmology.* 91: 263-270. 1984.
- (22) Haut, J.; Van Effenterre, G.; Sfeir, T., Larricart, P.: «Place du laser á l'argon dans le traitement de l'angiomatose capillaire rétinienne de Von Hippel». *Bull. Soc. Ophthalmol. Fr.* 81: 467-470. 1981.
- (23) Heredia García, Carlos Dante: «Presentación de un caso de facomatosis (enfermedad de Von Hippel-Lindau) y tratamiento del mismo mediante la fotocoagulación». *Boletín del Hospital Doctor Luis Eduardo Aybar*. Vol. 6. N.º 1: 45-50. Santo Domingo. República Dominicana. 1971.
- (24) Heredia García, Carlos Dante: «Sobre un caso de facomatosis (Enfermedad de Von Hippel-Lindau) y su tratamiento mediante fotocoagulación». *An. Inst. Barraquer.* 11: 77-83. 1973.
- (25) Heredia García, Carlos Dante: *Estado y tratamiento actual de la retinopatía diabética*. Ediciones Don Bosco. 161-170. Barcelona. 1978.
- (26) Heredia García, Carlos Dante: «Relación de la oftalmología con las demás ramas de la medicina. Demostraciones filosóficas». *Anales de Medicina y Cirugía*. Vol. LIX. N.º 255: 23-27. Barcelona. Enero-mayo, 1979.
- (27) Heredia García, Carlos Dante: «Estudio de las inmunoglobulinas en el líquido subretiniano». *Revista d'or de Oftalmología.* 2: 47-55. Barcelona. 1983.
- (28) Heredia García, Carlos Dante y García Calderón, P. A.: «Anticuerpos anti-antígeno S en diversas afecciones del fondo del ojo». *Revista d'or de Oftalmología.* 2: 33-47. Barcelona. 1987.
- (29) Heredia García, Carlos Dante y Bové Farré, María Isabel: «Edema macular quístico. Etiología, diagnóstico, evolución y tratamiento». *Revista d'or de Oftalmología.* 2.º trimestre. 17-38. Barcelona. 1996.
- (30) Heredia García, Carlos Dante: *Facomatosis*. Discurso de Toma de Posesión como Académico Correspondiente. Anales Real Academia de Medicina del Principado de Asturias. 159-189. Oviedo. 2011.
- (31) Huson, S.; Jones, D., Beck, L.: «Ophthalmic manifestations of neurofibromatosis». *Br. J. Ophthalmol.* 71: 235-238. 1987.
- (32) Jesberg, P. O.; Spencer, W. H., Hoyt, W. F.: «Incipient lesions of Von Hippel-Lindau disease». *Arch. Ophthalmol.* 80: 632-640. 1968.
- (33) Kobayasi, M. and Shimada, K.: «Chromosomal aberrations in Von Hippel-Lindau disease. Report of two cases». *Jap. J. Ophthalmol.* 10: 186-192-1966.
- (34) Krohne, Tim U.: «Aplicación de células madre en el tratamiento de enfermedades retinales». 12-14. Vol. 4. N.º 3. *Highlights of vitreoretina*. Edición en español. 2011.
- (35) Lebas, P.: «Les syndromes oculo-cutanés». *Bull. Soc. Belge Ophthalmol.* 124: 5-837. 1960.
- (36) Lereboullet, J.: «La sclerose tubéreuse de Bourneville». *Rev. Prat.* 20: 4425-4436-1970.
- (37) Lewis, R. A., Riccardi, V. M.: «Von Recklinghausen neurofibromatosis. Incidence of iris hamartoma». *Ophthalmology.* 88: 348-354. 1981.
- (38) Lindau, A.: «Studien über kleinhirnzystem. Bau. Pathogenese beziehungen zur

- angiomatosis retinae». *Acta. Pathol. Microbiol. Scand.* 51: 1-128. 1926.
- (39) Lisch, K.: «Über beteiligung der augen, insbesondere das vorkommen von iknoten bei der neurofibromatose». *Augenheilkd.* 93. 137-143. 1937.
- (40) Maher, E. R.; Bentley, E., Yates, J. R. *et al.*: «Mapping of Von Hippel-Lindau disease gene to chromosoma 3p. confirmed by genetic linkage analysis». *J. Neurol. Sci.* 100: 27-30. 1990.
- (41) Maher, E. R., Moore, A. T.: «Von Hippel-Lindau disease». *Br. J. Ophthalmol.* 76: 743-745. 1992.
- (42) Maher, E. R.; Yates, J. R. W.; Hames, R., *et al.*: «Clinical features and natural history of Von Hippel-Lindau disease». *Q. J. Med.* 77: 1151-1163. 1990.
- (43) Neumann, H. P. H.; Eggert, H. R., Shermmet, R., *et al.*: «Central nervous system lesions in Von Hippel-Lindau syndrome». *J. Neurol. Neuro. Surg. Psychol.* 91: 263-270. 1992.
- (44) Neumann, H. P. H., Wiestler, O. D.: «Clustering of features of Von Hippel-Lindau syndrome: evidence of a complex genetic locus». *Lancet.* 337: 1052-1054. 1991.
- (45) Pou Serradell, A.: «La neurofibromatosis: evolución pronóstica basada en el estudio de cien casos». *Rev. R. Academ. Med. Catalunya.* Vol. 11. N.º 3: 145-168. 1986.
- (46) Ramsey, R. C.; Kinyoun, J. L., Hill, C. W.: «Retinal astrocitoma». *Am. J. Ophthalmol.* 88: 32-36. 1979.
- (47) Rodríguez Barrios, Raúl, Massera Lereña, María Julia: *Fondo de ojo*. Editorial Inter-médica. 321-322. Buenos Aires. 1959.
- (48) Ruiz Barranco, Francisco: «Angiomatosis encéfalo-orbitaria». *Arch. Soc. Oftal. Hisp. Amer.* Tomo XXV. N.º 2: 158-168. 1965.
- (49) Sampson, J. R.; Yates, J. R. W.; Pirrit, L. A.; Fleury, P.; Winship, L.; Belghton P., Connor, J. M.: «Evidence for genetic heterogeneity in tuberous sclerosis». *J. Med. Genet.* 26. 511-516. 1989.
- (50) Sánchez Salorio, Manuel; Díaz-Llopis, Manuel; Benítez del Castillo, José Manuel y Rodríguez Ares, María Teresa: *Manifestaciones oftalmológicas de las enfermedades oculares.* 151-160. LXXVII. Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología. 2001.
- (51) Seizinger, B. R.; Roulgeau, G. A.; Ozelilil, L. J.; Lane, A. H.; Farniarz, A. G.; Chao, M. V.; Huson, S.; Korf, B. R.; Parry, D. M., Perricak-Vance, M. A. *et al.*: «Genetic linkage of Von Recklinghausen neurofibromatosis to the nerve growth factor receptor gene». *Cell.* 49. 589-594. 1987.
- (52) Seizinger, B. R., Smith, D. I. *et al.*: «Genetic flanking markers refines diagnostic criteria and provide in sights into genetics of Von Hippel-Lindau disease». *Proc. Natl. Acad. Sci.* 88, 2864-2868. U.S.A. 1991.
- (53) Stevenson, R. F., Morin, J. D.: «Ocular finding in nevu flammeus». *Can. J. Ophthalmol.* 10. 136-139. 1975.
- (54) Thibodeau, Gary; A. Patton, Kevin T.: *Estructura y función del cuerpo humano,* 99-111. 13.ª Edición. Elsevier España, S. L. 2008.
- (55) Torres Aspe, Miguel: *Tratamiento actual de las facomatosis retinianas.* Tesis Doctoral. Sevilla. Junio. 1980.
- (56) Van der Hoeve, J.: «Eye symptoms in phakomatoses». *Trans. Ophthal. Soc. UK.* 52. 380. 1932.
- (57) Von Hippel, E.: «Über eine shererkrankung der netzhaut». *Graefe's. Arch. Ophthalmol.* 59. 83-106. 1904.
- (58) Von Recklinghausen, F. D.: «Über die multiplen fibrome der haut ihre beziehung zu den multiplen neuromen». *Hirschwald.* Berlin. 1882.
- (59) Wilkie, A. O. M.; Amberger, J. S., McKusik, V. A.: «A gene map of congenital malformations». *J. Med. Genet.* 31. 507-547. 1994.
- (60) Williams, R., Taylor, D.: «Tuberous sclerosis». *Surv. Ophthalmol.* 30. 143-154. 1985.