

# Facomatosis

X. Maseras<sup>1</sup>  
N. Barnils<sup>2</sup>  
S. Muñoz<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitari  
Sagrat Cor  
Institut Català de  
Retina. Barcelona  
<sup>2</sup>Hospital Universitari  
Bellvitge

## Resumen

Las facomatosis son un grupo heterogéneo de síndromes que afectan el sistema visual, el sistema nervioso central y la piel. La mayoría de ellos presenta un patrón de transmisión autosómica dominante con penetrancia incompleta. No se consideran congénitas, puesto que no se manifiestan hasta la adolescencia. En este trabajo se revisan las principales manifestaciones oftalmológicas de estas enfermedades para el diagnóstico correcto de los síndromes neurocutáneos.

## Resum

Les facomatosis són un grup de síndromes amb manifestacions clíniques variades que afecten principalment el sistema visual, el sistema nerviós central, i la pell. La majoria de malalties tenen una herència autosòmica dominant amb penetrància incompleta tot i que no es consideren congènites perquè no es manifesten fins a l'adolescència. L'article mostra les principals manifestacions oftalmològiques de les síndromes neurocutànies.

## Summary

The phakomatoses are a heterogeneous group of disorders featuring different clinic manifestations of the visual system, the central nervous system and the skin.

Most syndromes show autosomal dominant inheritance pattern with incomplete penetrance. They are not regarded as congenital diseases because their onset at teenagehood. The aim of this review is to show the main ophthalmologic manifestations in order to detect these neurocutaneous syndromes.

## Manifestaciones oftalmológicas de las facomatosis

Las facomatosis o síndromes neuro-cutáneos son un grupo de enfermedades que se caracterizan por la presencia de lesiones en la piel, en el ojo, en el sistema nervioso central y en otros órganos. Suelen estar causadas por mutaciones en un único gen, y el patrón de transmisión más frecuente es la herencia mendeliana. En este artículo se revisan las principales manifestaciones oculares de las neurofibromatosis, la esclerosis tuberosa, la angiomatosis encéfalo-trigeminal o Sturge Weber, y la enfermedad de von Hippel-Lindau (Tabla 1).

## Neurofibromatosis

La Neurofibromatosis (NF) es la facomatosis más frecuente. Se han descrito 10 subtipos de NF y debido

a la complejidad usamos la clasificación del *National Institute of Health* (NIH). Esta clasificación reconoce 2 formas principales de neurofibromatosis: la tipo 1 y la tipo 2. En la tipo 1 aparecen las manchas cutáneas de color "café con leche", los neurofibromas periféricos, los nódulos de Lisch en el iris y los gliomas del nervio óptico. En la NF tipo 2 aparecen de forma característica neurinomas bilaterales del acústico y otros tumores neurales.

## Neurofibromatosis tipo 1

La NF tipo 1 o enfermedad de von Recklinghausen es la facomatosis más frecuente, su prevalencia oscila entre 1/3500 y 1/5000 en la población general. Representa el 90% de las NF y muestra un patrón de herencia autosómica dominante, aunque el 50% de los casos es producido por nuevas mutaciones. La mutación de un gen supresor tumoral se halla en

Correspondencia:

Xavier Maseras  
Institut Català de Retina  
Pau Alcover 69  
08017 Barcelona  
E-mail: xavimase@hotmail.com

Facomatosis	NF1	NF2	VHL	Sturge Weber	Esclerosis Tuberosa
Herencia	Autosómica dominante	Autosómica dominante	Autosómica dominante	Esporádica	Autosómica dominante
Manifestaciones oculares principales	Nódulos Lisch  Neurofibroma plexiforme PS Hamartomas epitelio pigmentario retina Gliomas nervio óptico	Catarata subcapsular posterior Hamartoma retiniano Meningiomas vaina nervio óptico	Hemangioma capilar retiniano	Hemangioma coroideo difuso Glaucoma	Facoma retiniano

**Tabla 1.**  
**Resumen de las principales manifestaciones oculares de las facomatosis**

el cromosoma 17q11. La afectación ocular descrita es muy variada; a continuación se describen los hallazgos más característicos.

### **Polo anterior**

En el polo anterior la lesión más frecuente y característica son los *nódulos de Lisch* (Figura 1) hamartomas melanocíticos del epitelio pigmentado del iris. Son lesiones benignas, predominan en la mitad inferior del iris y aparecen en fases tempranas de la enfermedad. Su detección en niños que sólo presentan en la piel manchas del tipo *café con leche* puede confirmar el diagnóstico de NF1. Presentan *nódulos de Lisch* un 33% a los 30 meses de edad, un 50% a los 5 años de edad, y casi el 100% de los adultos afectados de NF-1.

Otra lesión localizada en la conjuntiva son los *neurofibromas*. Son tumoraciones benignas con proliferación de células de Schwann, fibroblastos y axones. Se trata de tumoraciones blandas, muy poco frecuentes. En la córnea se ha descrito el engrosamiento de los nervios corneales.

La incidencia de *glaucoma secundario* es mayor en individuos con NF1 y es causado por diferentes mecanismos: engrosamiento difuso de la malla trabecular, tumores del cuerpo ciliar que desplazan el iris hacia adelante, o por neovascularización del iris.

### **Órbita y párpados**

Los *neurofibromas orbitarios* pueden localizarse en cualquier nervio de la órbita, especialmente en el trigémino.

El *neurofibroma plexiforme* es un tumor que suele afectar la porción lateral del párpado superior y puede inducir ambliopía por ptosis y astigmatismo. Los



**Figura 1.**  
**Nódulos de Lisch.**  
Se evidencian múltiples lesiones de forma redondeada y color marrón en la superficie del iris que corresponden a hamartomas

tumores que experimentan un crecimiento posterior con afectación de la órbita se asocian a la displasia del ala del esfenoides. Los neurofibromas del párpado son difíciles de tratar, la escisión completa es muy complicada ya que son tumores vasculares que sangran mucho y la cirugía puede originar importantes deformidades como secuela. No responden a la radioterapia y se está explorando el campo de los tratamientos antimetabólicos y antiangiogénicos (talidomida, alfa-interferón).

### **Polo posterior**

La afectación retiniana en la NF1 es infrecuente. Pueden aparecer hamartomas astrocíticos, hemangiomas capilares y hamartomas de la retina y del epitelio pigmentario de la retina (Figura 2). Los *hamartomas del epitelio pigmentario* también pueden afectar la capa coroidea. Hasta el 35% de los pacientes con NF-1 pueden presentar lesiones pigmentadas de la coroides; el diagnóstico se confirma con angiografía fluoresceínica.

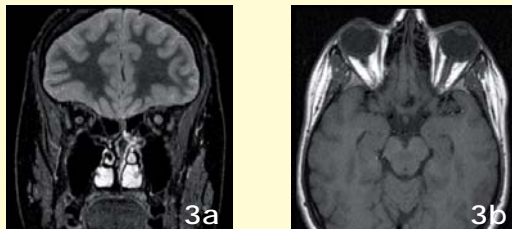
Estos pacientes tienen más riesgo de desarrollar un melanoma de úvea a lo largo de su vida.

Una de las manifestaciones más características de la NF-1 son los *gliomas del nervio óptico*. Derivan

**Figura 2.**  
*Hamartoma combinado de retina y de epitelio pigmentario en un caso de neurofibromatosis tipo I*



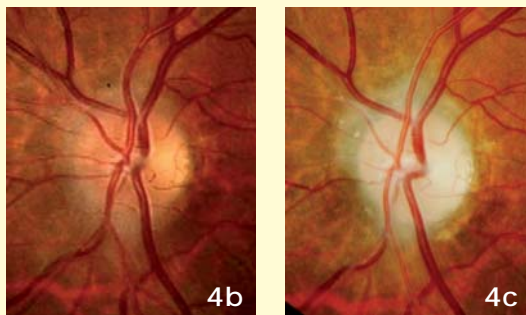
**Figura 3.**  
*Glioma del nervio óptico. Corte axial y coronal de resonancia magnética en la se aprecia engrosamiento del nervio óptico izquierdo*



**Figura 4.**  
*Figura 4a. RMN orbitaria de meningioma bilateral: Se observa un engrosamiento de ambos nervios ópticos que presenta un realce acusado de la señal tras la administración de contraste paramagnético*



*Figura 4b y 4c. Meningioma de la vaina del nervio óptico: fondo de ojo. El aspecto del disco óptico puede evolucionar desde el borramiento papilar con hemorragias a la palidez papilar por atrofia óptica. Las colaterales óptico-ciliares se han descrito asociadas al meningioma, aunque no son patognomónicas*



de los astrocitos del nervio óptico, y la mayoría son astrocitomas pilocíticos, que suelen ser benignos. Su debut es en la infancia o adolescencia con exoftalmos unilaterales, como neuropatía óptica anterior (déficit visual crónico, elevación papilar inicial que evoluciona a la atrofia), o como neuropatía óptica posterior (déficit visual, atrofia óptica y estrabismo). También pueden involucrar el quiasma óptico, apareciendo defectos campimétricos de localización temporal, palidez papilar bilateral, nistagmo y otros signos neurológicos. La malignización de estos tumores es rara, y representan el 2-5% de los tumores de la infancia.

La incidencia de los gliomas de nervio óptico en la NF1 es difícil de estimar, pues la mayoría son asintomáticos, y no se detectan mediante una exploración oftalmológica de rutina. Para su detección se precisan pruebas radiológicas que ponen de manifiesto la presencia del glioma en alrededor del 15% de los pacientes con NF1. Estos tumores son compatibles con una buena función visual, incluso existen algunas publicaciones que documentan casos de regresión espontánea.

El estudio de imagen de elección para el diagnóstico de glioma es la resonancia magnética (Figuras 3a y 3b). Los avances en esta técnica permiten establecer el diagnóstico sin necesidad de procedimientos invasivos en la mayoría de los casos. El nervio óptico aparece con engrosamiento fusiforme, isointenso en T1 e hiperintenso en T2 debido al depósito de mucopolisacáridos alrededor del nervio. En ocasiones la señal puede experimentar un realce moderado tras la inyección de gadolinio. Los controles evolutivos implican una exploración oftalmológica (defecto pupilar relativo aferente, agudeza visual, perimetría, visión cromática y fondo de ojo) junto con estudios radiológicos sucesivos.

## Neurofibromatosis tipo 2

La NF tipo 2 es poco frecuente, el *National Institute of Health* estimó una incidencia de 1 entre 35000-50000 individuos en la población general. Se origina por la mutación en el cromosoma 22q12, y la herencia es autosómica dominante. La penetrancia es completa a los 60 años: el 10% de los pacientes son sintomáticos a los 10 años, el 50% a los 20, y el 80% a los 30 años aproximadamente. Son característicos los neurinomas bilaterales del nervio acústico y otros tumores neurales, por ejemplo meningiomas del nervio óptico (Figuras 4a, 4b y 4c).

Las manifestaciones oftalmológicas de la NF-2 son infrecuentes. Las más comunes son la *catarata pre-*

*matura y el hamartoma retiniano*. La catarata aparece entre el 69-87% de los casos, mientras que los hamartomas aparecen en un 10-20% de los pacientes y pueden estar asociados a un fenotipo más grave de NF-2. La catarata suele ser subcapsular posterior o cortical y aparece precozmente, en su presencia debe sospecharse esta enfermedad.

Los nódulos de Lisch son raros en la NF2. Los meningiomas de la vaina del nervio óptico suelen tener un comportamiento más agresivo en los pacientes más jóvenes, incluso pueden crecer durante la gestación. Se ha descrito mayor incidencia de gliomas de nervio óptico, membranas epirretinianas y paresias oculomotoras en los portadores de la NF-2, aunque con menor frecuencia que la catarata o los hamartomas retinianos.

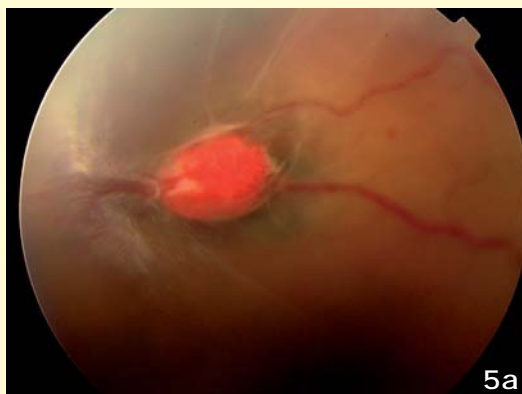
## Von Hippel-Lindau

La enfermedad de von Hippel-Lindau, o *angiomatosis cerebello-retiniana* es una facomatosis con afectación multiorgánica y clara predilección por el sistema nervioso central (SNC) y la retina. El patrón de herencia es autosómica dominante con alta penetrancia. Las principales manifestaciones extra-oftalmológicas incluyen el hemangioma del SNC (típicamente hemangioblastoma cerebeloso), el carcinoma renal y el feocromocitoma. A diferencia de otras facomatosis son poco frecuentes las manifestaciones cutáneas.

El *hemangioma capilar retiniano* (Figuras 5a y 5b), también llamado angioma o hemangioblastoma es su manifestación más frecuente y precoz. La incidencia varía entre el 49%-85%. La forma de presentación más común es un hemangioma unilateral aislado, un tercio de los pacientes tienen múltiples hemangiomas retinianos y casi la mitad de los pacientes presentan tumores de forma bilateral.

Se cree que el hemangioma capilar retiniano es una anomalía de tipo hamartoma y no suele presentarse de forma congénita. La mayoría de pacientes tienen entre 10 y 40 años en el momento del diagnóstico del hemangioma retiniano, con una edad media de 25 años.

El hallazgo oftalmológico más característico es la presencia de una lesión circular de color rojo anaranjado localizada en la periferia media, que presenta un vaso aferente y un vaso eferente. El tumor se puede clasificar en función de su localización, su morfología, su efecto sobre la retina y su asociación a la enfermedad de von Hippel Lindau.



**Figura 5.**  
**Figura 5a.** Hemangioma capilar retiniano periférico asociado al síndrome de von Hippel-Lindau  
**Figura 5b.** Presencia de tracción secundaria a hemangioma capilar retiniano

El diagnóstico se basa principalmente en el aspecto fundoscópico, sin embargo la presencia de exudación puede plantear el diagnóstico diferencial con la enfermedad de Coats y un macroaneurisma. La angiografía es la prueba complementaria de mayor utilidad, dada la naturaleza vascular del tumor. En la fase arterial se produce una hiperfluorescencia de la arteriola nutricia y el posterior llenado capilar del tumor. En fase venosa el vaso eferente se vuelve prominente mientras el tumor muestra fuga de contraste. La resonancia magnética puede detectar hemangiomas mayores de 2 mm de grosor y muestra una señal hiperintensa en T1 y reducida en T2.

La evolución natural del hemangioma capilar retiniano puede ser hacia la progresión, la estabilidad o la regresión espontánea. El hemangioma capilar retiniano afecta a la retina de una forma predominantemente exudativa (25% de los casos) o traccional (10% de los casos). El tratamiento depende del tamaño de la lesión, de la localización y de los hallazgos asociados (fluido subretiniano, tracción retiniana y amenaza visual).

Se recomienda la observación de las lesiones menores de 500 micras sin exudación y las lesiones peripapilares. La fotocoagulación se considera efectiva en lesiones menores



de 4,5 mm de diámetro, aunque las que mejor responden son las menores de 1,5 mm de diámetro. La respuesta al tratamiento se evalúa a las 4-6 semanas y generalmente se precisa más de una sesión. La crioterapia se reserva para hemangiomas de localización anterior, mayores de 3 mm de diámetro, o cuando existe fluido subretiniano que dificulta la fotocoagulación. Otros posibles tratamientos son la braquiterapia, la termoterapia transpupilar y la terapia fotodinámica.

## Sturge Weber

A diferencia de las otras facomatosis, el síndrome de Sturge Weber o *angiomatosis encéfalo-trigeminal* se presenta de forma esporádica sin herencia familiar la mayor parte de los casos. Se caracteriza por un angioma cutáneo facial (mancha en vino de Oporto o *nevus flammeus*) en el territorio del nervio trigémino y una malformación vascular de las leptomeninges que típicamente resulta en calcificaciones cerebrales (signo de los raíles de tren). El angioma facial no es

patognomónico de la enfermedad, y puede presentarse en personas sanas.

Estos pacientes pueden presentar crisis comiciales, déficits neurológicos focales y un grado variable de retraso mental. Las principales manifestaciones oculares son el *glaucoma* y el *hemangioma coroideo difuso*. Las lesiones en la piel, en el ojo y en el cerebro están siempre presentes en el nacimiento y son por lo tanto anomalías congénitas.

Cuando el angioma facial afecta los párpados cualquier estructura vascular ocular puede presentar anomalías. Entre el 50-60% de los pacientes con Sturge-Weber presentan hemangioma coroideo difuso que suele cursar con un engrosamiento coroideo rojizo anaranjado (Figura 6) generalmente unilateral e ipsilateral al *nevus flammeus*, aunque se han descrito distintas variantes. Con el tiempo el hemangioma coroideo provoca cambios en la retina suprayacente como la degeneración del epitelio pigmentario de la retina, la metaplasia fibrosa, y la degeneración retiniana quística. Estos tumores se mantienen asintomáticos durante la infancia; en la adolescencia o en la vida adulta se suele producir un engrosamiento coroideo y ello puede conllevar a un desprendimiento de retina.

Distintos estudios demuestran que la terapia fotodinámica es una opción válida en casos de desprendimiento de retina exudativo asociado a hemangioma coroideo difuso; no se han descrito efectos secundarios a excepción de alteraciones pigmentarias. En cuanto al láser argón, se han observado frecuentes recurrencias de fluido subretiniano tras su aplicación. La termoterapia transpupilar consigue disminuir el tamaño de la lesión pero no evitar las recidivas. La braquiterapia y la radioterapia, a su vez no están exentas de complicaciones.

Aproximadamente un 50-60% de los casos de Sturge Weber desarrollan glaucoma por distintos mecanismos patogénicos como un aumento de la presión venosa episcleral, una hipersecreción de acuoso por el cuerpo ciliar, y anomalías del desarrollo del ángulo. El glaucoma es generalmente unilateral e involucra el ojo ipsilateral al angioma facial. Se ha observado que la incidencia de glaucoma es mayor cuando el angioma afecta al párpado superior. Los hemangiomas conjuntivales y episclerales son también frecuentes (Figura 7).

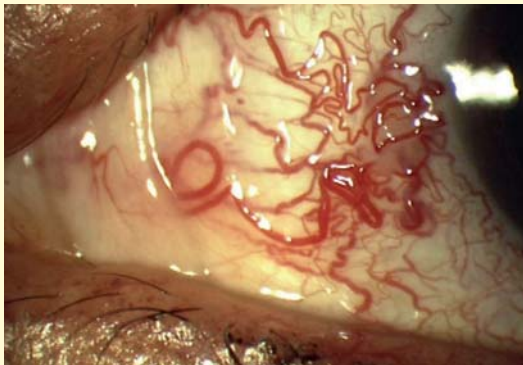
## Esclerosis tuberosa

La esclerosis tuberosa o enfermedad de *Bourneville* es una enfermedad genética multiorgánica de herencia

**Figura 6.**  
**Hemangioma coroideo difuso asociado al síndrome de Sturge-Weber (imagen cedida por el Dr. Ángel Sánchez)**



**Figura 7.**  
**Telangiectasias conjuntivales: Se observa la presencia de vasos telangiectásicos en la conjuntiva bulbar en un caso de Sturge-Weber**



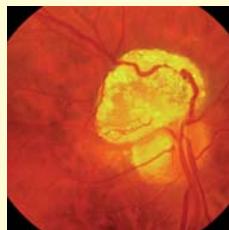
autosómica dominante que ocurre con una incidencia de entre 1/6000 a 1/10000 individuos. Los tres clásicos hallazgos, conocidos como la triada de Vogt son retraso mental, crisis comiciales y angiofibromas faciales, aunque juntos sólo se encuentran en un 30% de los pacientes. Se caracteriza por el crecimiento de tumores benignos en múltiples órganos, predominantemente en piel, sistema nervioso central, riñón, corazón, pulmón y ojo.

Los hallazgos oftalmológicos se pueden dividir en retinianos y no retinianos. Dentro de este último grupo se han descrito, *angiofibromas palpebrales, estrabismo, cataratas, colobomas y despigmentaciones iridianas*.

El *facoma retiniano* es la lesión más frecuente y característica; se hallan en un 40-50% de los individuos afectados y pueden ser bilaterales en el 34-50% de los casos. Se origina en las capas más internas de la retina y se compone de fibras nerviosas y de células indiferenciadas de origen glial. Su crecimiento da lugar a los conocidos hamartomas astrocíticos que presentan dos formas clínicas. El primer tipo, plano y de límites poco definidos, con una superficie lisa y un color blanco grisáceo, se presenta en niños de corta edad y su detección no siempre es fácil debido a su aspecto translúcido. El segundo tipo de facoma es más prominente, con límites más marcados y una superficie irregular. Opacos y de color amarillo blanquecino por la presencia de calcificaciones, se hallan en pacientes adultos y se localizan cerca o en el nervio óptico (Figura 8). Los facomas no son patognomónicos de la esclerosis tuberosa, y se pueden hallar también en la neurofibromatosis y en ojos de pacientes sanos.

## Bibliografía

- Bakri SJ, Sears JE, Singh AD. Transient closure of a retinal capillary hemangioma with verteporfin photodynamic therapy. *Retina*. 2005;25(8):1103-4.
- Sylvester CL, Drohan LA, Sergott RC. Optic-nerve gliomas, chiasmal gliomas and neurofibromatosis type 1. *Curr Opin Ophthalmol* 2006;7-11.
- Parsa CF, Hoyt CS, Lesser RL, et al. Spontaneous regression of optic gliomas: thirteen cases documented by serial neuro-imaging. *Arch Ophthalmol* 2001;119:516-29.
- Bosch MM, Boltshauser E, Harpes P, Landau K. Ophthalmologic findings and long-term course in patients with neurofibromatosis type 2. *Am J Ophthalmol* 2006;141(6):1068-77.
- Bouzas EA, Freidlin V, Parry DM, Eldridge R, Kaiser-Kupfer MI. Lens opacities in neurofibromatosis 2: further significant correlations. *Br J Ophthalmol* 1993;77:354-5.
- Comi AM. Advances in Sturge-Weber syndrome. *Review. Curr Opin Neurol* 2006;19(2):124-8.
- Feucht M, Richard G, Mautner VF. Neurofibromatosis 2 leads to choroidal hyperfluorescence in fluorescein angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245(7):949-53.
- García-Arumi J, Sararols LH, Cavero L, et al. Therapeutic options for capillary papillary hemangiomas. *Ophthalmology* 2000;107:48-54.
- Knapp CM, Woodruff G, Roberts F. Ophthalmic pathology of genotypically confirmed von Hippel Lindau disease type 1. *Br J Ophthalmol* 2006;90(2):242-3.
- Kreusel KM, Bechrakis NE, Krause L, Neumann HP, Foerster MH. Retinal angiomas in von Hippel-Lindau disease: a longitudinal ophthalmologic study. *Ophthalmology*. 2006;113(8):1418-24.
- McLaughlin ME, Pepin SM, MacCollin M, Choopong P, Lessell S. Ocular pathologic findings of neurofibromatosis type 2. *Arch Ophthalmol* 2007;125:389-94.
- Rowley SA, O'Callaghan FJO, Osborne JP. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a population based study. *Br J Ophthalmol* 2001;85:420-3.
- Robertson DM. Ophthalmic findings. En: Gomez MR, Sampson JR, Whittemore VH (eds). *Tuberous Sclerosis Complex* (ed 3). New York, NY, Oxford University Press 1999;145-59.
- Singh AD, Nouri M, Shields CL, Shields JA, Perez N. Treatment of retinal capillary hemangioma. *Ophthalmology* 2002;109(10):1799-806.
- Singh AD, Shields CL, Shields JA. Von Hippel-Lindau disease. *Surv Ophthalmol* 2001;46(2):117-42.
- Wong WT, Agron E, Coleman HR, Reed GF, Csaky K, Peterson J, Glenn G, Linehan WM, Albert P, Chew EY. Genotype-phenotype correlation in von Hippel-Lindau disease with retinal angiomas. *Arch Ophthalmol*. 2007;125(2):239-45.



**Figura 8.** *Astrocitoma papilar. Adopta la morfología de una tumoración sólida con calcificaciones en su superficie que sugiere el aspecto en mora o grosella. (Imagen cedida por el Dr. Pablo Gómez Faña)*

17. Huiskamp EA, Müskens RP, Ballast A, Hooymans JM. Diffuse choroidal haemangioma in Sturge-Weber syndrome treated with photodynamic therapy under general anaesthesia. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:727-30.
18. Singh AD, Kaiser PK, Sears JE Choroidal hemangioma. *Ophthalmol Clin North Am* 2005;18(1):151-61.
19. Yanoff M, Duker JS, et al. *Ophthalmology*. Philadelphia, Pennsylvania: ed. Mosby 2004;1097-9.
20. Sami D, Vivian A, et al. *The Phacomatoses. Duane's Clinical Ophthalmology on cd-rom*, 2006 edition; Vol.3, cap.34.