

Facomatosis. Estado actual

Carlos D. Heredia García

Centro de Oftalmología Bonafonte. Barcelona

Resumen

Se describen las facomatosis más frecuentes y principales dividiéndolas en dos grandes grupos polares siguiendo la tradicional e inveterada clasificación confeccionada por Brouwer y Van der Hoeve, es decir: *neuroectodérmicas* porque afectan fundamentalmente al sistema nervioso y las de *origen mesodérmico* que atacan preferencialmente en primera línea, al aparato circulatorio. Tras realizar un sucinto esbozo histórico, rememorar la estrecha vinculación existente entre la Oftalmología y demás especialidades médicas, se describe con minuciosidad las enfermedades de Von Recklinghausen o neurofibromatosis múltiple y la esclerosis cerebral tuberosa o enfermedad de Bourneville como máximas representantes del primer grupo y las de Sturge-Weber-Krabbe también denominada angiomasosis trigémino cerebral o meníngeo-cutánea o encéfalo-trigeminal y la enfermedad de Von Hippel-Lindau conocida igualmente por angioglioblastomatosis retino-cerebelosa como más habituales dentro de las mesodérmicas se incide en los medios diagnóstico, complejos cuadros clínicos multiformes y diversos tratamientos. De momento hasta hoy, las mesodérmicas revisten mejor pronóstico desde el punto de vista ocular se termina tras sintetizar los últimos avances en materia de Bioquímica, Biología Molecular y Celular haciendo hincapié en la posible génesis autoinmunitaria de todas las Facomatosis y en la futura prometedora terapia de las mismas, recurriendo al empleo de Células Madres.

Palabras clave: Facomatosis, fotocoagulación, criocoagulación, angiogénesis, células madres.

Abstract

The most common Phakomatoses are divided into two groups following the long standing classification made by Brower and Van der Hoeve. The first group is of *neuroectodermal origin* affecting mainly the nervous system and the second is of *mesodermal origin* attacking preferentially the circulatory apparatus. After a succinct historical outline and review of the close link demonstrated between Ophthalmology and others medical specialties, the author puts forth a detailed description of Von Recklinghausen's disease (multiple neurofibromatosis) and Tuberous Sclerosis (Bourneville disease) as primary representatives of the first group. In the second group we have Sturge-Weber- Krabbe, also called cerebro-trigeminal angiomasosis or meningo-cutaneous or encephalo-trigeminal and Von Hippel-Lindau's disease also known as retino-cerebellar angioglioblastomatosis. The several diagnostic tools and different treatments of these complex pathologies are explained. All the entities of mesodermal origin have better ocular prognoses. After describing the latest developments in Biochemistry, Molecular and Cellular Biology and pointing out the possible autoimmune genesis of Phakomatoses, there is optimism for future therapies employing stem cells.

Key words: phakomatoses, photocoagulation, cryocoagulation, angiogenesis, stem cells.

Correspondencia

Carlos D. Heredia García
Centro de Oftalmología Bonafonte
Pasaje Méndez Vigo Nº 6
08009 - Barcelona

Introducción

El año 1923 un célebre oftalmólogo holandés, el Dr. J. Van der Hoeve basándose en previos trabajos de Brouwer (1917), rubricó con el nombre de facomatosis un grupo de síndromes dermatooftalmológicos los cuales fueron considerados a priori por su repercusión simultánea en la economía ocular y sistema tegumentario⁵⁶. 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 osteosarcoma, escleróticas azules, discromatopsia, hipermetropía, glaucoma, catarata y sordera u otosclerosis¹⁵.

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 muco-cutáneas 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 aún 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 endodérmicos²³.

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 encefalo-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-Oster-Weber.
- Los aneurismas neuro-óculo-faciales arteriovenosos, etc.

Tabla 1: Clasificación de las facomatosis

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 médico¹⁸. 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, ambas mesodérmicas en el mismo sentido, aludiendo a nuestra experiencia personal y a los más recientes avances en materia de bioquímica, biología molecular y celular²⁸.

Facomatosis neuroectodérmicas

Enfermedad de Von Recklinghausen

Fue el patólogo berlinés Friedrich Daniel Von Recklinghausen pionero en describirla en 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 transmite 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 evolución 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 sólo 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 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 modalidades⁴⁵. En nuestra revisión 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 1 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 gen mutante se puede ir transmitiendo de generación en generación, hasta cinco por lo menos⁵⁰. 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 iris³⁰.

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 nacimiento⁵⁵ (Fig 1).



Fig 1. Manchas de café con leche típicas en la enfermedad de von Recklinghausen. Región dorsal. Mayor aumento



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

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

Se concibe como signo positivo para el diagnóstico de NF1, sobre todo durante la infancia, el hallazgo de al 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* submamaros, 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 5 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 tumoral⁵⁸.

Los más frecuentes son los cutáneos, de morfología sésil o pediculada, inconmensurables; en algunos pacientes se han llegado a contabilizar más de diez mil³⁵ (Fig 2).

Los subcutáneos nodulares en esencia, acostumbran a 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 2 y 6 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. (Fig 3).



Figura 3. Neurofibromas múltiples cutáneos, subcutáneos, plexiformes nodulares y difusos. Benignos. Los plexiformes son específicos de la NFI 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 (sub-mucosas 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



Figura 4. Neurofibromas retinianos. Facomatosis de origen neuroectodérmico (von Recklinghausen). Retinografía simple en color (R.S.C.). Ojo derecho (O.D.)



Figura 5. Nódulos de Lisch. Mayor aumento. Aspecto biomicroscópico.

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 (Fig 4). 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 6 años. Se distinguen muy bien mediante biomicroscopia del segmento anterior ocular, simple exploración con telulupas, 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} (Fig 5).

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 neuroinomas unilaterales, meningiomas intracraneales, gliomas, etc., con escasa, casi nula participación dérmica. El locus de la NF2 se encuentra en el centro del brazo largo del cromosoma 22 (22q 11.1 22q 13.1). La anomalía, menor en frecuencia que la NF1, interesa a 1 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 30 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 incurvadura de huesos largos en un 20%, deformidades con fracturas óseas y pseudoartrosis, pubertad precoz, cefaleas, convulsiones, estreñimiento, hipertensión arterial, tumor de Wilms, neurofibrosarcomas, rhabdomyosarcoma, car-

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 (peças) en regiones axilares, inguinales, submamarias...
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...

MANIFESTACIONES DERMATO-OFTALMOLÓGICAS NF1.

1. Manchas de café con leche y neuroinomas 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 pulsátiles.

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 importancia del abordaje multidisciplinar en la 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. Neuroinoma 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,

cinoma 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 que el previo. 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 radioterapia³.

La radiografía simple convencional, el antiguo neuromencefalograma, la TAC (tomografía axial computarizada), 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 unos cuadros o tablas sinópticas alusivas.

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 (70%) 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 2 años en un 25% y en 60%, previo a los 10, 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 (Fig 6).

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

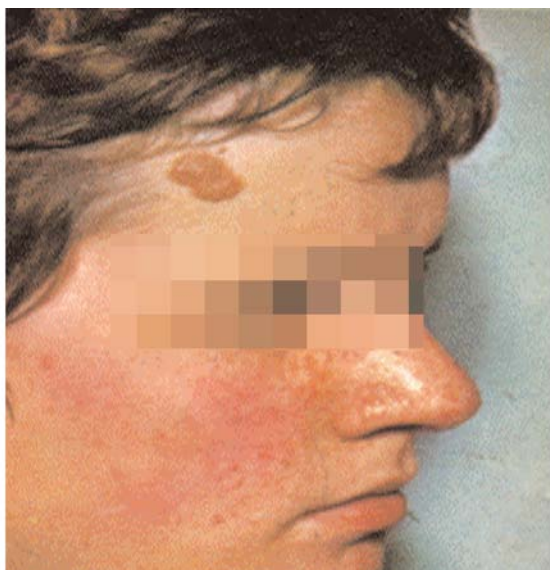


Figura 6. Angiofibromas de Pringle

debida realmente, a una proliferación del tejido conjuntivo, a la vasodilatación y neovascularización. Aparece en el 83% de los casos y en niños de 4 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 lengua¹¹. 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 rhabdomyosarcoma 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.



Figura 7. Facoma retiniano tipo II, infrapapilar. Enfermedad de Bourneville. R.S.C. Ojo izquierdo (O.I.)

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 los márgenes de la papila ⁴⁶ (Fig 7). La angiografía inyectando fluoresceína sódica o fluoresceingrafía (AGF) proporciona inmenso valor auxiliar para establecer el diagnóstico definitivo; lo mismo ocurre en 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, circunstancialmente²⁹.

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-blancuecina. Existen tres tipos morfológicos: el tipo I caracterizado por su translucidez o semitransparencia, es asalmonado, liso, oval, plano relativamente, no calcificado y más engrosado 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 de la 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 liquido cefalorraquídeo y consecuente hemianopsia, estrabismo, etc. (Figs. 8 y 9).



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



Fig 9. Estrabismo externo ojo derecho. Enfermedad de Sturge-Weber

Pueden inducir aparatosas complicaciones como hemorragia masiva de vítreo (hemoftalmos 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 de la oftalmología.

Hamartoblastosis mesodérmicas

Enfermedad de Sturge-Weber-Krabbe

También denominada angiomatosis trigémino cerebral, meníngeo cutánea, encéfalo-trigémino, 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. Aun 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 hidroftalmos, 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 el trayecto de las 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}. (Fig 9).

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. (Fig 10).



Figura 10. Las plantas de los pies presentan manchas rojas o en vino de Oporto.

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, angiomas, 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 efectivo. En caso de fracaso debemos recurrir a procedimientos quirúrgicos (goniotomías, trabeculotomías, trabeculectomías con aplicación intraoperatoria de mitomicina, implantes valvulares, etc.) todas ellas bajo pronóstico reservado². El hemangioma coroideo difuso ipsilateral es muy frecuente (40-50%), de eminente localización en polo posterior no es raro descubrirle próximo a la papila. (Fig 11). 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.

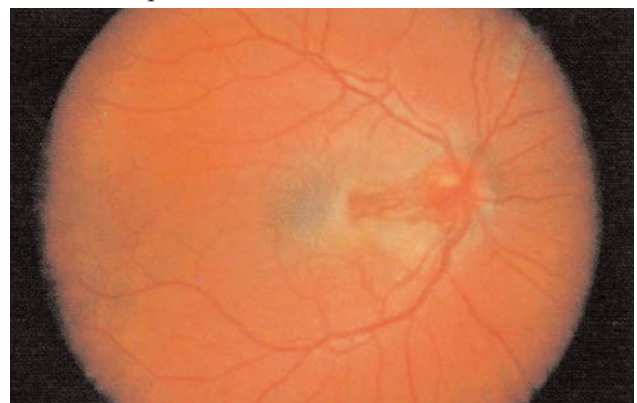


Figura 11. Hemangioma coroideo próximo a II par craneal. Angiomatosis encéfalo-trigémino. Imagen panorámica. R.S.C. O.D.

Mixtos (cavernosos y capilares), a diferencias 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.

Citaremos otros trastornos oculares ligados al síndrome aunque poco frecuentes: heterocromía iridiana, megalocórnea, coloboma de papila e iris, subluxación cristaliniiana, 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. Criterios diagnósticos de la enfermedad de Sturge-Weber

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) quien expuso las manifestaciones oftálmicas y extra-cerebelosas. El segundo encabezado por Arvid Lindau (en 1926) 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 18 y 30 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 deno-

minan enfermedad de Von Hippel^{8, 13 y 21}.

Las alteraciones sistémicas son numerosas. Han sido descritas más de 25, y el 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 alteraciones 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 a alteraciones oftalmológicas consecuentes a las del neuroeje son dignas de mención el nistagmus, estasis papilar, parálisis oculomotoras y déficits campimétricos, principalmente.^{43, 44}.

Cuando aparecen 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-eférentes), 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}. (Fig 12). Pueden sobrepasar los 3 mm. DP. Cuando crecen en dirección exofítica (progresión extraocular), gestan conexiones con la coroides, condición que dificulta sobremanera los diversos parámetros terapéuticos ensombreciendo el pronóstico.

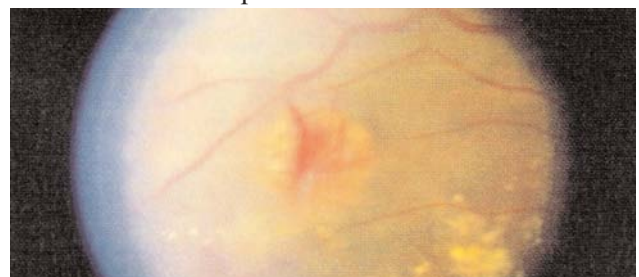


Figura 12. Pseudo imagen de 2 papilas, Angiomatosis de Von Hippel-Lindau. Localización en polo posterior. R.S.C. O.D.

Poseen pavoroso poder hemorragíparo dando lugar a hemorragias retinianas, neovasos en iris y hemofthalmos 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.

El utillaje o screening empleado para definir el diagnóstico ocular es abundantísimo: fundoscopia, biomicroscopia, ecografía, RMN, TAC, TCO, AGF, retinografía estándar, transiluminación, 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 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 cerebello.
3. Angioglioblastomas por toda la economía corporal (lesiones poliúísticas 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

Tabla 3. Criterios diagnósticos de la enfermedad de Von Hippel-Lindau

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-coagulación²⁴. (Figs 13 y 14).

Finalmente, apuntamos brevemente el potencial de las sustancias anti VEGF y de la aplicación de células madre en el tratamiento de las enfermedades retinianas, entre ellas las Facomatosis objeto de la presente revisión.

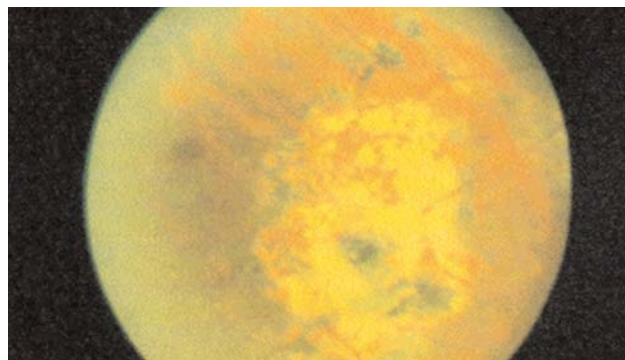


Fig 13. Tumor completamente destruido con xenón. R.S.C. O.D.

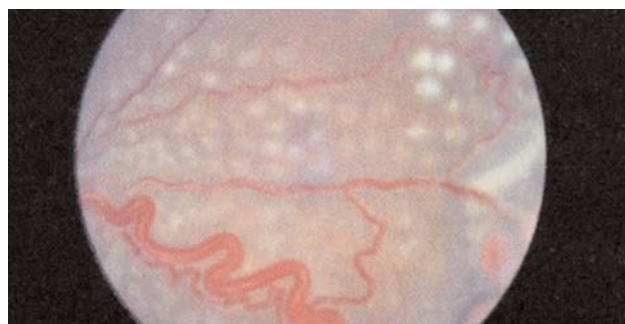


Fig 14. Enfermedad de Von Hippel-Lindau. Fotocoagulación láser en zonas retinianas vecinas a vasos aferentes y eferentes del tumor. R.S.C. O.I.

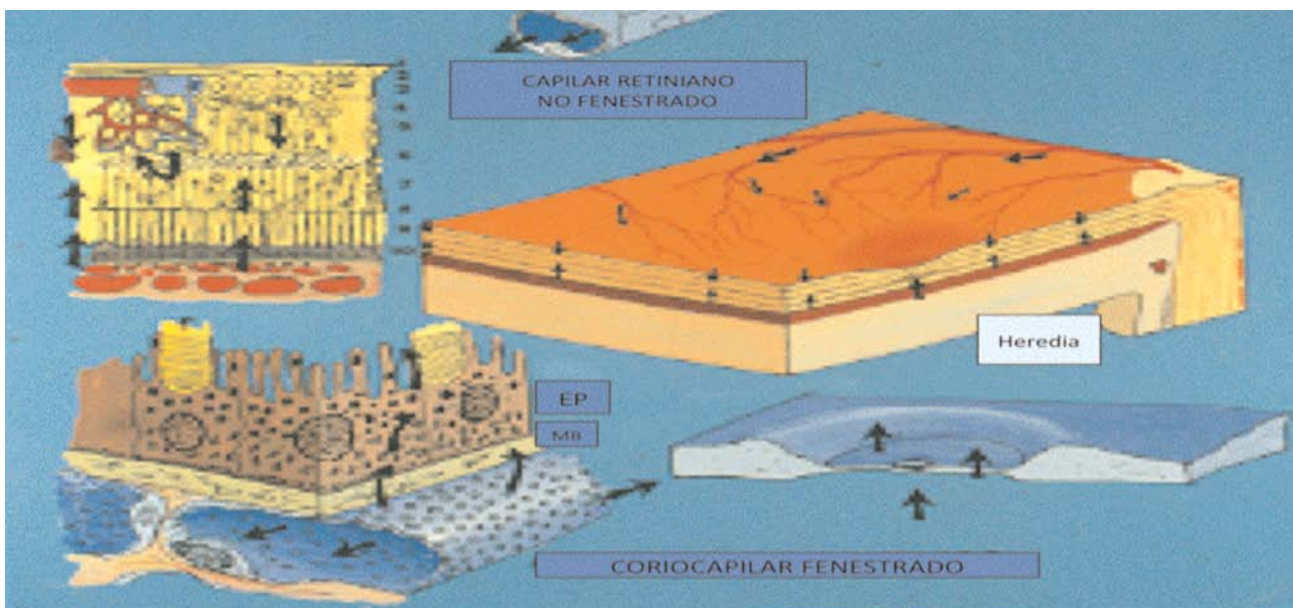
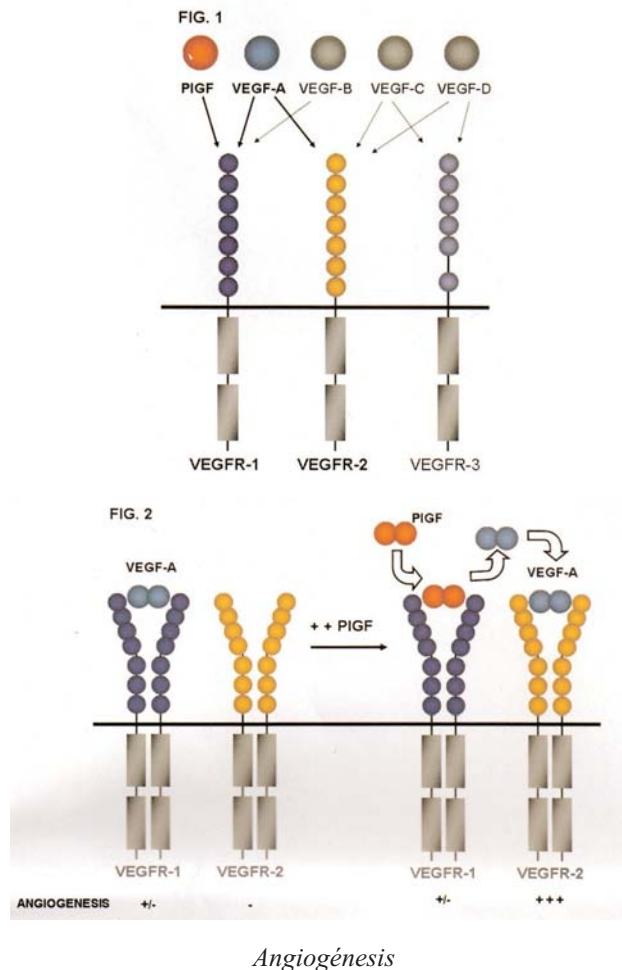
La barrera hemato-retiniana comprende dos componentes: uno endotelial no fenestrado a nivel de los vasos retinianos y otro corioideo fenestrado similar al del glomérulo renal, cuya representación corre a cargo de los capilares de la capa corio-capilar de la coroides, de la membrana de Bruch y del epitelio pigmentario. En el epitelio pigmentario se describen las uniones celulares por medio de las *zonulae occludens* o uniones cerradas (*tight functions* de los anglosajones y *jonctions serrée* de los galos). Encontramos las mismas en el endotelio de los capilares de la retina²⁷. 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.

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 149kD), el ranibizumab (48kD) 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 neoformación⁷.

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 Degeneración macular asociada a la edad en pacientes tratados de trastornos extraculares 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, DMAE, algunas facomatosis, etc. Estos factores bloquean el crecimiento de las membranas tras disminuir el aporte sanguíneo de sus nutrientes, de O², aumentan la vasoconstricción vascular, mejoran la permeabilidad





de la barrera hemato-retiniana, disminuyen la producción del FCEV.

Aflibercept, es de gran potencial pues el 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.

* * * * *

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

Las células madre (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 madre, 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 embrionícas 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 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 madre³⁴.

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 etc⁶.

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 phakomatosis". 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. Volumen X. N°. 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. Volumen 4. Nº. 2. Highlights of vitreoretina. Edición en Español. 2011.
- 8) Bonnet, M. Garnier, M. “Traitement des angiomes capillaires rétiniens 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. Volumen 3. Nº. 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. Volumen X. Nº. 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. et Dhoubi, I. “Maladie de Von Recklinghausen. Manifestation ophthalmologique 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. et 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. Ophthal.* Vol. V. Nº. 3. 57-61. 1986.
- 15) Duke-Elder, Sir Steward and Dobree, John H.” *Diseases of the retina.* System of ophthalmology. Volume X: 738-740. Henry Kimpton. London. 1967.
- 16) Elizalde Montagut, Javier. Álvarez Alejandro. Piñero, Ana María. 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. et Storck, D. “Oeil et pathologie générale”. Société française d'ophtalmologie. Masson. Paris. 1997.
- 19) Giovanni, A. Caponetti, A. “Le síndrome de Sturge-Weber”. *Bull. Mèm. Soc. Ophthalmol. Fr.* 95: 484-487-1984.
- 20) Halnes, J. L. Short, M.P. Kwiatkowski, 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 9q32-9q34 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 à 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 Dr. Luis Eduardo Aybar.* Vol. 6. Nº. 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. Nº. 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.* 2º. 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. Volumen 4. Número 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 sclérose 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. Pathoi. Miicrobiol. Scand. 51: 1-128. 1926.
- 39) Lisch, K.” Über beteiigung der augen,insbesondere das vorkommen von iknotchen 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. Sheremet, 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 complexe 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. Nº. 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 Lerena, 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. Nº. 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. 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. Ozelilus, 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 prvide 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. 13ª. 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 phakomatosis”. Trans. Ophthal. Soc. UK. 52. 380. 1932.
- 57) Von Hippel, E. “Über eine shererkrankung der netzhaut”. Graefe’s. Arch. Ophthal. 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.