

CAPÍTULO

6.8

Facomatosis

Jesús Peralta Calvo, Oriana D'Anna Mardero, Mónica Asencio Duran

INTRODUCCIÓN

Las facomatosis constituyen un cuadro de enfermedades neurocutáneas, de etiología multifactorial, de base genética, que se asocian a la presencia de tumores y hamartomas. Las más frecuentes son la Enfermedad de Von Recklinghausen o Neurofibromatosis tipo 1, la Neurofibromatosis tipo 2, el Síndrome de Sturge-Weber, el Síndrome de Von Hippel-Lindau y la Esclerosis tuberosa o Enfermedad de Bourneville.

NEUROFIBROMATOSIS

Neurofibromatosis tipo 1 (NF1) o Enfermedad de Von Recklinghausen

La NF1 es la facomatosis más frecuente (1:3000-5000), caracterizada por tumores cutáneos y del sistema nervioso central (SNC), herencia autosómica dominante, penetrancia de 100% y expresividad variable (1-3). Un 50% ocurre de novo (1,3).

Se debe a mutación del gen NF1 (cromosoma 17q11.2), que codifica la neurofibrimina, proteína supresora de tumores presente en neuronas, células de Schwann y oligodendrocitos (1,3). Se requiere una mutación germinal del gen NF1, seguida de un «segundo hit» o mutación somática del mismo (3).

La NF1 cursa con tumores benignos de nervios craneales y periféricos como schwannomas y neurofibromas, nódulos de Lisch, lesiones pigmentadas cutáneas, dificultades en el aprendizaje, desórdenes vasculares y displasia esquelética (1,2). Pueden tener neurofibromas palpebrales nodulares o plexi-

formes (fig. 1), teniendo los últimos mayor morbilidad pues comprometen la órbita y entre un 8-13% pueden malignizar a lo largo de la vida (1,3,4). Estos tumores son un aumento de volumen blando, que confiere al párpado un contorno en «S» y pueden causar proptosis, estrabismo y anisometropía (4). Además, tienen mayor incidencia de glaucoma, sobre todo en ojos con neurofibroma plexiforme ipsilateral, debido a disgenesia trabecular, cierre angular sinequial o infiltración neurofibromatosa directa del ángulo camerular (4).

Los gliomas del SNC en niños suelen ser de bajo grado y suelen afectar al nervio óptico entre un 15-20% de niños con NF1 (fig. 2); de éstos, <50% son sintomáticos y 1/3 requieren tratamiento, siendo el riesgo algo mayor en niñas y el pronóstico peor en <6 años (1,2). Estos gliomas pueden ser bilaterales e incluso afectar el quiasma óptico, causan expansión difusa del nervio y una masa fusiforme o cilíndrica en pruebas de imagen (4). Además, pueden tener nistagmus, alteración de los movimientos sacádicos o diplopía secundario a tumores astrocíti-



Fig. 1: Neurofibroma plexiforme que afecta el párpado superior derecho de un paciente con NF1.



Fig. 2: Imagen obtenida de RM cerebral que muestra engrosamiento fusiforme del nervio óptico izquierdo secundario a glioma óptico en paciente con NF1.

cos de bajo grado que afecten el cerebelo o tronco cerebral o por neurofibromas que afecten el III, IV y VI par craneal. Por otro lado, pueden tener afectación visual por meningiomas de la vaina del nervio óptico o del ala del esfenoides y enoftalmos secundario a displasia ósea (2). Los nódulos de Lisch son hamartomas melanocíticos del estroma iridiano, aparecen en la primera década de vida, y >90% de >6 años los tienen y >95% de los >16 años; no causan alteraciones visuales y son predominantemente inferiores (fig. 3)(1,4). Otros hallazgos oculares incluyen nervios corneales prominentes y lesiones coroideas en más de un 30% (4), que son proliferaciones de células de Schwann de disposición anular alrededor de los axones, y se ven como parches brillantes coroideos en polo posterior en tomografía de coherencia óptica y en retinografía con reflectancia cercana al infrarrojo (3) 30% tienen además nevus coroideos (3).

El diagnóstico se basa en criterios clínicos:

- ≥6 Manchas café con leche >5 mm en prepuberales y >15 mm en postpuberales.
- ≥2 Neurofibromas o 1 neurofibroma plexiforme.
- Pecas axilares o inguinales.
- ≥2 Nódulos de Lisch (hamartomas iridianos).
- Glioma óptico.

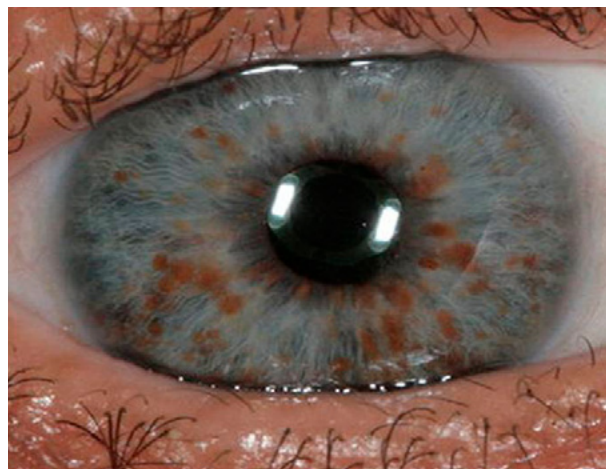


Fig. 3: Nódulos de Lisch en iris de paciente con NF1.

- Lesión ósea (displasia esfenoidal y adelgazamiento cortical de huesos largos +/- pseudoartrosis).

- Familiares de primer grado con NF1 (1).

La NF1 puede confundirse con sarcoidosis, pero en esta última los hallazgos oculares más comunes son uveítis y granulomas iridianos y del nervio óptico (2).

Los pacientes con NF1 <10 años requieren revisión oftalmológica anual, y luego bianual hasta los 18 años (1). El *gold standard* para gliomas de bajo grado sigue siendo la quimioterapia con carboplatino y vincristina, debido a la morbilidad que genera la cirugía (3). La extirpación quirúrgica de los neurofibromas plexiformes es compleja pues infiltran los tejidos adyacentes y hay riesgo de recidiva (3). Se están estudiando fármacos para neurofibromas plexiformes inoperables, como el imatinib (inhibidor tirosina quinasa), el selutinib (inhibidor selectivo de la MAPK quinasa 1 y 2), el interferón, e inhibidores m-TOR entre otros (1,3).

Neurofibromatosis tipo 2 (NF2)

La NF2 es una enfermedad rara (1:50.000), autosómica dominante, caracterizada por schwannomas vestibulares y de otros nervios craneales, espinales y cutáneos, meningiomas y otros tumores del SNC como ependimomas y astrocitomas de bajo grado (5,6). Tiene una penetrancia del 100%, y el 50% se deben a mutaciones de novo (1). Suele diagnosticarse entre la 2ª y 3ª década de la vida,

con tinnitus, pérdida de audición y problemas de equilibrio (6).

Se debe a mutación del gen NF2 (cromosoma 22q12.2) que codifica la neurofibrimina 2, proteína supresora de tumores (5). Mutaciones «missense» generan un fenotipo más leve mientras que las «nonsense/frameshift» causan enfermedad con debut más precoz, más meningiomas y tumores espinales, mayor afectación retiniana y mortalidad (5,6).

Hay 2 grupos principales: tipo Gardner o leve, que cursa con schwannomas vestibulares bilaterales en edad adulta, y tipo Wishart o severo, con tumores múltiples del SNC, debut precoz y manifestaciones oculares y cutáneas más frecuentes y severas. Un tercer grupo, la NF2 congénita, presenta schwannomas vestibulares bilaterales desde los primeros meses de vida (5). El 40-70% de pacientes con NF2 tienen afectación ocular, que incluye cataratas de inicio precoz (40-50%), subcapsulares o corticales y asintomáticas, meningiomas de la vaina del nervio óptico que usualmente evoluciona a pérdida de visión total, hamartomas combinados de la retina y del epitelio pigmentario de la retina (EPR) (25%) y membranas epirretinianas (MER)(5-7).

Los hamartomas combinados de la retina y del EPR afectan variablemente la agudeza visual dependiendo de su tamaño, localización y grado de tracción (fig. 4). Tienen fibrosis prerretiniana, ectopia foveal, tortuosidad vascular, hiperplasia del EPR, desorganización retiniana, atenuación de fotorreceptores y a veces no perfusión retiniana periférica con neovascularización secundaria (8). Típicamente, pacientes con NF2 con hamartomas combinados de la retina y del EPR manifiestan mayor afectación del SNC (8). Pueden presentar además nistagmus, estrabismo o ambliopía previo al diagnóstico de la enfermedad, opacidad corneal por neurotrofia y diplopía secundaria a schwannoma del III par o a meningioma del seno cavernoso (2,5,7).

Los criterios diagnósticos incluyen:

1. Schwannomas bilaterales.
2. Tener un familiar de primer grado con NF2 y bien, un schwannoma unilateral en <30 años o dos de los siguientes: meningiomas, schwannoma, glioma, catarata subcapsular posterior o cortical en la juventud.

El diagnóstico diferencial debe incluir MER, melanoma coroideo, nevus, hipertrofia congénita del EPR, adenoma y adenocarcinoma del EPR y anomalía de Morning Glory (6).

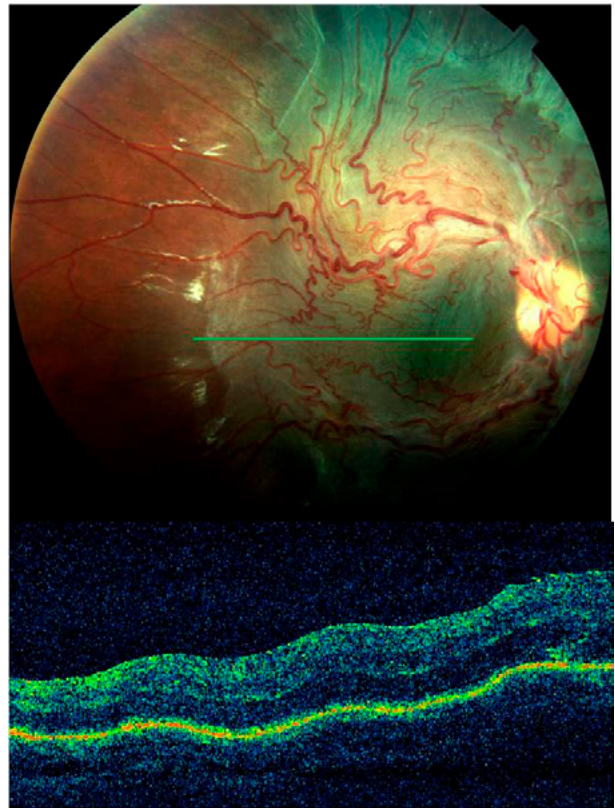


Fig. 4: Superior: retinografía de hamartoma combinado de retina y epitelio pigmentario de la retina. Nótese la desorganización retiniana del polo posterior, con tortuosidad vascular retiniana, ectopia foveal. Inferior: Tomografía de coherencia óptica del mismo caso que muestra desestructuración de capas retinianas con engrosamiento y gliosis suprayacente.

Se recomiendan revisiones cada 3-6 meses en niños, con exploración neurológica, RM cerebral y espinal, audiometría y potenciales evocados auditivos. Casos seleccionados requieren exploraciones oftalmológicas recurrentes (5). Los schwannomas vestibulares suelen requerir tratamiento quirúrgico, siendo alternativas la radioterapia estereotáctica y/o quimioterapia, aunque aumentan el riesgo de segundas neoplasias. No se recomienda la resección quirúrgica de los tumores periféricos, siendo el objetivo principal del tratamiento mantener la función y preservar la mejor calidad de vida posible. Se están desarrollando terapias biológicas tanto en niños como en adultos, pero se requieren más estudios al respecto (5). No hay tratamiento efectivo para los hamartomas combinados de la retina y del EPR, y las cataratas habitualmente son asintomáticas por lo que no suelen requerir cirugía (7,8).

ESCLEROSIS TUBEROSA (COMPLEJO ESCLEROSIS TUBEROSA, CET)

La esclerosis tuberosa (complejo esclerosis tuberosa, CET) es una facomatosis caracterizada por la formación de hamartomas en cerebro, ojos, pulmones, corazón y cerebro. Descrita por Bourneville en 1880, es más conocida por la triada de Vogt, consistente en epilepsia, idiocia y adenoma sebáceo (hoy día, angiofibromatosis)(9). Su incidencia se suele cifrar en 1:10.000 y tiene una herencia autosómica dominante, si bien el 70% de los casos es «de novo».

La enfermedad se produce por mutación de uno de los dos genes implicados: el TSC1 (gen que codifica la hamartina) o el TSC2 (que codifica la tuberina). Ambas proteínas forman un complejo que inhibe la proliferación celular por la vía mTOR (10). Las mutaciones de TSC2 originan fenotipos más severos.

El diagnóstico del CET ha sido tradicionalmente clínico, si bien desde la década pasada se permite el diagnóstico genético (11), positivo hasta en el 90% de los casos, aunque el tipo de mutación debe correlacionarse con una pérdida de función de la tuberina o de la hamartina. Los criterios clínicos mayores y menores se enumeran en la tabla 1. Un diagnóstico de CET *definido* requiere 2 criterios mayores o uno mayor con dos menores. Un CET *probable* requiere un criterio mayor con uno menor. Un CET *posible*, requiere un criterio mayor o dos menores. En la práctica, la mayoría de los casos se diagnostican hoy en ecografías prenatales, que detectan rabiomas cardíacos.

Tabla 1. Criterios clínicos para el diagnóstico de esclerosis tuberosa

Criterios mayores	Criterios menores
Manchas hipomelanóticas («ash-leaf spots») (>2)	Lesiones cutáneas en «confetti»
Angiofibroma facial (>2) o placa fibrótica frontal	Fosetas en esmalte dental (>3)
Fibroma ungueal (>2)	Fibromas intraorales (>1)
Placa en chagrín	Manchas acrómicas retinianas
Hamartoma retiniano (>1)	Quistes renales
Displasia cortical (tuber cortical o líneas radiales de migración en sustancia blanca)	Hamartomas extrarrenales
Nódulo subependimario	
Tumor de células gigantes subependimario	
Rabioma cardíaco	
Linfangioleiomiomatosis	
Angiomiolipoma renal (>1)	

La afectación ocular principal es el hamartoma astrocítico retiniano, que puede afectar al 50% de los casos y puede ser bilateral un 30% de ellos. Se distinguen dos tipos principales: el plano o translúcido (fig. 5A), es el más frecuente (12). Tiene un color gris pálido, es translúcido y oscurece los vasos, de forma que puede ser dificultosa su visualización. El otro tipo es el multinodular, con aspecto de «mora»

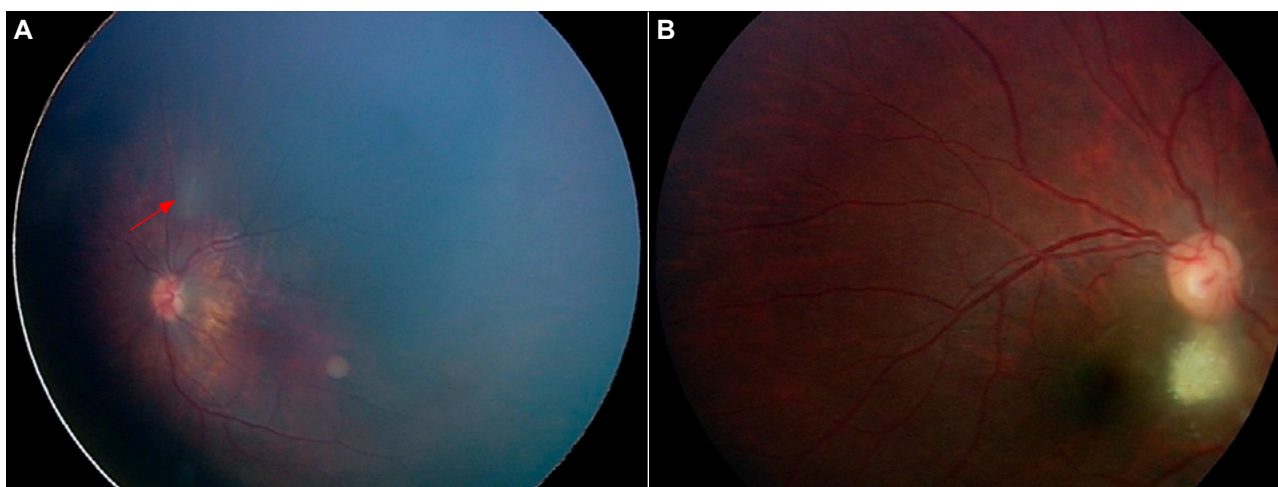


Fig. 5: A. Ejemplo de hamartoma astrocítico translúcido ocultando un vaso retiniano (marcado con flecha roja). B. Ejemplo de hamartoma astrocítico multinodular yuxtapapilar.

debido a microcalcificaciones de aspecto granular, y de disposición peripapilar (fig. 5B). Los hamartomas astrocíticos no son progresivos generalmente, aunque se han descrito algunos casos agresivos (13). En casos de progresión, es útil probar el tratamiento con everolimus o sirolimus oral (14). Se recomienda un control fundoscópico anual.

Las manchas hipocrómicas de la retina pueden verse en un 10-30% de los casos (12,15), siendo uno de los criterios menores de diagnóstico.

La mayoría de los pacientes con CET desarrollan epilepsia, que repercuten en el deterioro cognitivo del niño. Su control requiere el uso de vigabatrina, antiepiléptico que se ha asociado tradicionalmente con toxicidad retiniana en dosis acumulativas, la cual origina una constricción campimétrica. Este fenómeno es complicado de demostrar en niños, pero en su lugar podría utilizarse el ERG para monitorizar el daño retiniano (16). Actualmente, parece que la incidencia de la toxicidad por vigabatrina es menor de lo que se venía considerando (17). Otra opción para el manejo de la epilepsia en el CET es everolimus.

Hasta un 70% de los pacientes presenta un déficit intelectual o alguna manifestación del espectro autista, con la consecuente dificultad en la exploración oftalmológica. Las diferentes tumoraciones del SNC pueden ocasionar un daño cerebral visual, cuyas repercusiones campimétricas vendrían a sumarse a las originadas por la vigabatrina (16).

SÍNDROME DE STURGE-WEBER (ANGIOMATOSIS ENCÉFALO-TRIGEMINAL)

El síndrome de Sturge-Weber (SWS) o angiomasia encéfalo-trigeminal es una facomatosis infrecuente, caracterizada por la afectación angiomatosa de la piel, globo ocular y encéfalo (leptomeningea), si bien pueden estar ausente uno o dos de los componentes. Actualmente, se clasifica como SWS tipo 1 el compuesto por la triple afectación (el más común), el tipo 2 no presenta afectación menígea, que es la única afectación del tipo 3 (el más raro)(18).

La incidencia del SWS se cifra habitualmente en 1:20.000-50.000. No es una patología hereditaria. Con respecto a la fisiopatología, recientemente se ha descubierto que una mutación somática en el gen GNAQ que codifica la subunidad q de la proteína G, conduce a la proliferación celular e inhi-

bición de la apoptosis, por la vía de la MAPK (19). Esta mutación es diferente a la que presentan los melanomas uveales, y se considera de menor efecto. Cuanto más precoz en la embriogénesis es la mutación, más tejidos se afectan (20). Mutaciones más tardías ocasionarían sólo la afectación cutánea.

El angioma cutáneo o «mancha en vino de Oporto», también llamado «nevus flammeus» (fig. 6), es un angioma cavernoso cutáneo que sigue la distribución facial del nervio trigémino y es bilateral en un 40% de los casos. Se estima que sólo un 5-15% de los niños que nacen con este tipo de angioma padecen un SWS (18), pero está indicado descartar complicaciones oculares (especialmente, el glaucoma), con periodicidad anual. La afectación cutánea se trata con láser, con buenos resultados cosméticos, especialmente si el tratamiento es precoz.

La afectación cerebral consiste en una angiomasia leptomeningea, de predominio occipital. Estos angiomas originan un éstasis venoso local, que provoca isquemia focal, calcificaciones secundarias y focos epileptógenos. La epilepsia acontece hasta en un 90% de los casos, suele comenzar antes de los 3 años y puede ser de difícil control. El requerimiento energético que suponen las crisis epilépticas originaría a su vez una hipoxia cerebral secundaria, repercutiendo en déficit intelectual, hemiparesias y hemianopsias (21). El control de la



Fig. 6: Hemangioma facial en «vino de Oporto».

epilepsia es muy relevante en el SWS con respecto al pronóstico neurológico.

El glaucoma es la afectación ocular más prevalente, entre 30 y 70% de los casos. Brevemente, el glaucoma del SWS tiene una distribución por edad bimodal. Existe una forma de comienzo precoz, más frecuente (60%), atribuible a una falta de desarrollo del ángulo camerular (18,22). Este tipo de glaucoma muestra una respuesta mediocre a la goniotomía, lo cual hace suponer que el defecto estaría en el sistema de drenaje venoso más allá del canal de Schlemm. El glaucoma de comienzo tardío se atribuye a una presión episcleral elevada (18), hecho que puede complicar seriamente la cirugía de filtración, por la tendencia a ocasionar desprendimientos coroideos masivos (fig. 7).

El hemangioma coroideo difuso (HCD) es la segunda afectación ocular en prevalencia (40-50%). Típicamente origina en la funduscopía una coloración de «tomate ketchup», debida al aumento de la vasculatura coroidea de manera global. En la ecografía puede apreciarse un incremento de grosor de la coroides, con varios picos de reflectividad aumentada y homogénea (fig. 8)(23). En la AGF la coroides demuestra una hiperfluorescencia precoz con difusión del contraste, que también se visualiza con el verde de indocianina. En la RMN el tumor es hiperintenso respecto a vítreo en T1 y capta gadolinio.

La afectación ocular por el HCD tiende a ser larvada. La exudación de líquido por parte del angioma tiende a acumularse en la retina, inicialmente aumentando su grosor y generando una hiperme-

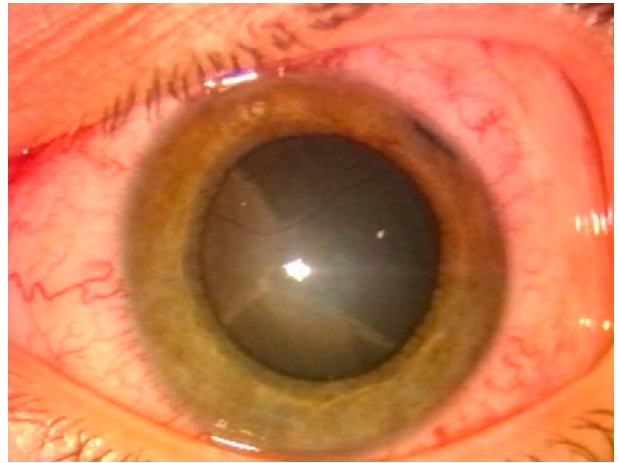


Fig. 7: Desprendimiento coroideo masivo tras trabeculectomía.

tropía, para más tarde ocasionar edema macular, desprendimientos retinianos serosos y cambios en el EPR. El HCD podría estar relacionado también con el glaucoma (24). Se recomienda el tratamiento cuando hay afectación visual originada en la acumulación de líquido, si bien se han propuesto diferentes abordajes. Tradicionalmente, el tratamiento recomendado ha sido la radioterapia externa (25), con una dosis de 20 Gy. El líquido subretiniano desaparece por completo hasta en un 65% de los casos. No obstante, la radioterapia externa conlleva una yatrogenia sobradamente conocida.

Hoy día se recomiendan otros tratamientos menos agresivos, especialmente la terapia fotodinámica (TFD)(26). La TFD es muy eficaz, y puede complementarse con bevacizumab intravítreo (IVB)(27).

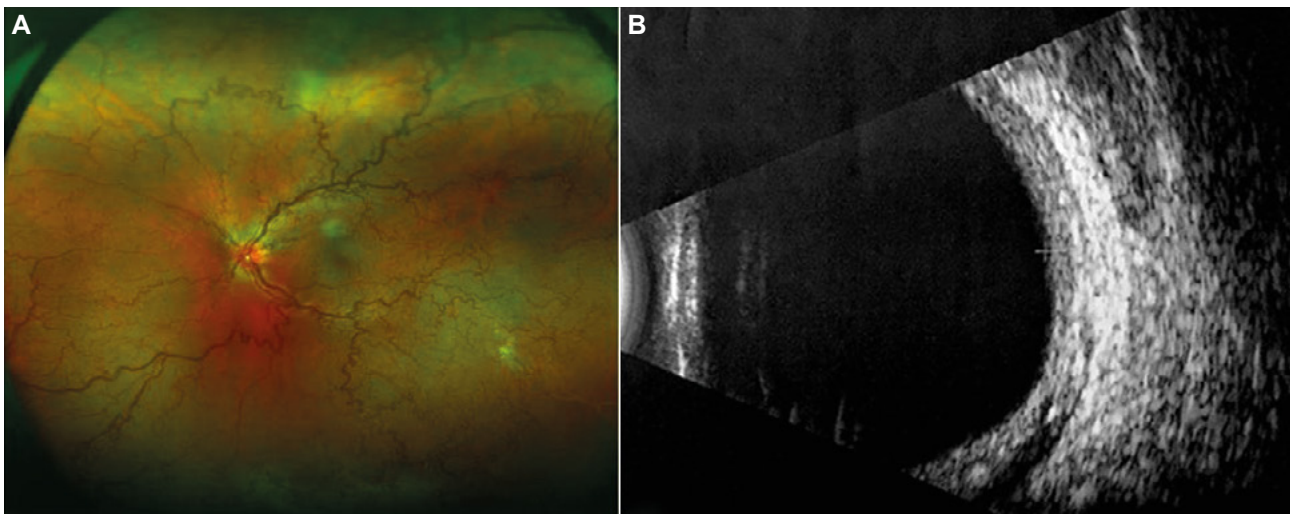


Fig. 8: **A.** Hemangioma coroideo difuso con apariencia del fondo de ojo en tomate «cátsup». **B.** Ecografía modo B mostrando el aumento del grosor coroideo.

En determinados casos puede utilizarse IVB en monoterapia (28), así como propranolol oral (29), que actuaría de un modo similar al de los hemangiomas capilares infantiles, aunque existe poca evidencia sobre su eficacia.

ENFERMEDAD DE VON HIPPLE-LINDAU

La enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL) es un trastorno multisistémico caracterizado por hemangioblastomas del SNC, angiomas retinianos y múltiples quistes y tumores de las vísceras.

La incidencia es de aproximadamente 1:40.000. La herencia es autosómica dominante con alta penetrancia (30). En esta enfermedad, la proteína VHL se inactiva por mutaciones en la línea germinal del gen supresor del tumor en el cromosoma 3p25-26, lo que resulta en una sobreproducción de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en condiciones no hipóxicas (31).

Los hemangiomas capilares retinianos (HCR, o *hemangioblastoma retinianos*) son la manifestación más común y temprana de la enfermedad de VHL. Pueden hallarse también de forma aislada o en asociación con algunas condiciones oculares raras. La mediana de edad al diagnóstico del HCR en pacientes con VHL es de 18 años menor que la de aquellos sin enfermedad de VHL. En ausencia de enfermedad de VHL, es poco probable que los pacientes con HCR solitario desarrollen nuevos tumores (32).

Se trata de una lesión benigna que se origina en los componentes endoteliales y gliales de la retina neurosensorial (83%) y la cabeza del nervio óptico (17%)(33). La edad media de aparición es alrededor de los 30 años, y puede ser bilateral (26%) y tener historia familiar (28%)(33). Los tumores de localización yuxtapapilar (fig. 9), se presentan como un hamartoma vascular anaranjado o rojo adyacente a la cabeza del nervio óptico. Con frecuencia se asocia con edema macular, hemorragia vítrea y exudación subretiniana que pueden simular edema del nervio óptico (34). Cuando se localiza en la periferia retiniana (fig. 10), se caracteriza por exudación retiniana masiva. Ambas ubicaciones pueden resultar en una acumulación progresiva de exudados que conduce a una disminución de la agudeza visual y potencialmente a un desprendimiento de retina (DR) seroso.

Además de los rasgos oftalmológicos característicos, los resultados de numerosas pruebas auxiliares como angiografía, ultrasonido, tomografía de coherencia óptica y pruebas genéticas pueden apoyar el diagnóstico y diferenciarlo de condiciones similares (33). Debido a las complicaciones graves que amenazan la vida del paciente con VHL, ante el hallazgo de un hemangioblastoma retiniano solitario se deben realizar esfuerzos adicionales multidisciplinares diagnósticos, incluida la genética y terapéuticos, ya que aproximadamente el 50% tienen un VHL no diagnosticado (35). Y al contrario, cualquier paciente con diagnóstico clínico real o

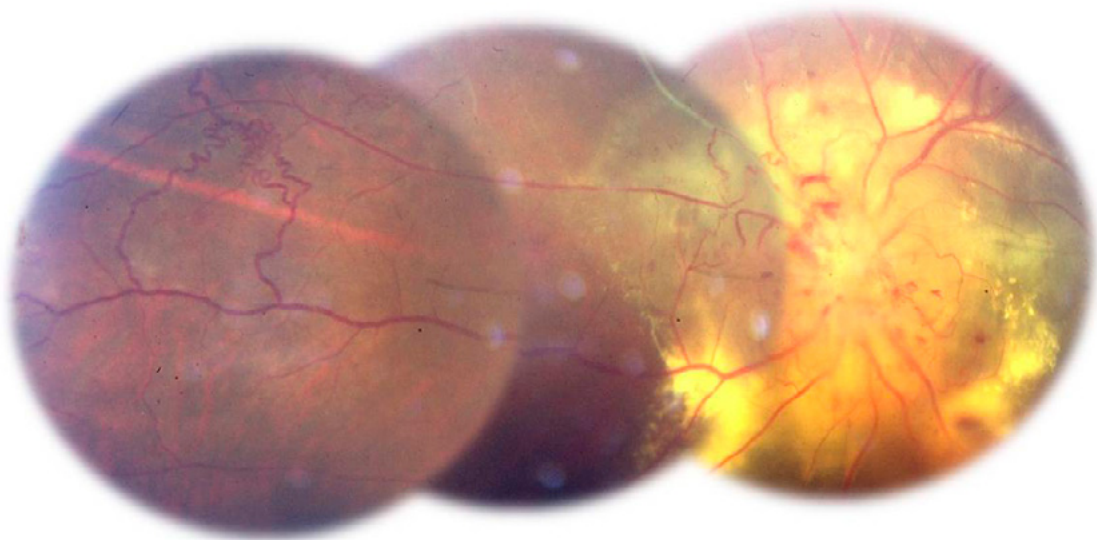


Fig. 9: Hemangioma capilar retiniano yuxtapapilar derecho con gran exudación subretiniana y hemorragias que ocluyen el disco óptico. Nótese las anastomosis arteriales compensatorias en periferia retiniana nasal.

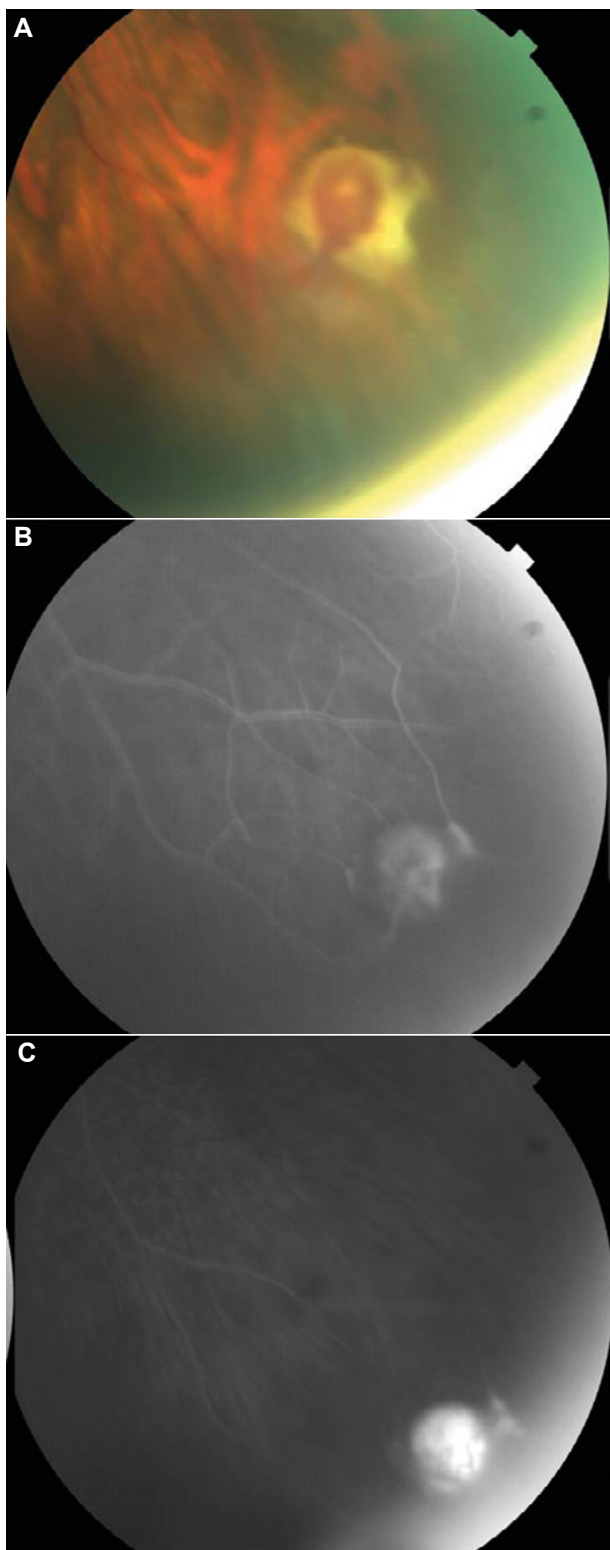


Fig. 10: Hemangioma capilar retiniano periférico. **A.** Retinografía HCR pequeño en periferia temporal inferior. **B.** Angiografía en tiempos precoces. **C.** Angiografía fluoresceínica en tiempos tardío que no demuestra gran exudación.

probable de enfermedad de VHL debe ser descartada la implicación ocular.

Las complicaciones oculares del VHL van desde el DR exudativo hasta el DR traccional, glaucoma neovascular y phthisis bulbi. Al diagnóstico también pueden asociar edema macular, hemorragia vítrea y membranas epirretinianas (32,33).

Aunque la mayoría de los HCR son pequeños, si no se tratan a menudo se agrandan (16%)(33). Dependiendo de la presentación clínica y del tamaño, se pueden manejar mediante:

- Observación (pequeños $\leq 1,5$ mm y los yuxtapapilares al inicio)(32).

- Fotocoagulación láser y crioterapia (especialmente pequeños y periféricos)(32), también es una opción como tratamiento de la arteriola aferente de la tumoración, asociado o no a otros tratamientos.

- TFD, indicado en tumores no periféricos, y con menos riesgos de hemorragia y persistencia de fluido que tras el tratamiento con láser (36).

- Termoterapia transpupilar: útil en lesiones yuxtapapilares con reducción de agudeza visual secundaria a exudación (37).

- Placa de braquiterapia (38,39).

- Vitrectomía: indicada en HCR mayores o con hemovítreo, DR exudativo o traccional severo, tanto sola como combinada con crioterapia, fotocoagulación, braquiterapia o antiVEGF. En algunos casos es necesario asociar retinectomía para extirpar la tumoración/es, y en la mayoría de los casos suele requerir más de una intervención (38,40).

- Inyecciones intravítreas anti-VEGF: solos en casos de edema macular secundario o en combinación con otras terapias, han demostrado mejoras de agudeza visual y regresiones parciales del tumor/es, aunque se debe evaluar la dosis y el número de inyecciones necesarias que pueden ser variables según el tumor (41).

- Inyección de corticoide intravítreo: útil en el tratamiento del edema macular cistoide asociado (42).

- Propranolol oral. En casos de gran tamaño y en general asociado a otras técnicas.

- Radioterapia externa: en casos de progresión a pesar de otras terapias. Se ha evaluado la utilidad el haz de protones en HCR de localización yuxtapapilar en una serie de casos, con resultados reabsorción del fluido subretiniano aunque mal resultado visual final (43).

Las lesiones extraoculares típicas asociadas con la enfermedad de VHL son los hemangiomas del SNC, quiste renal, carcinoma renal, quistes pancreáticos y adenoma, tumores de células de islotes pancreáticos, feocromocitoma, tumor del saco endolinfático del oído interno, y cistadenoma del epidídimo y del ligamento ancho (33).

El tratamiento de los HCR es a menudo insatisfactorio a pesar de las múltiples opciones de tratamiento disponibles, debido a su alta tasa de recurrencia y la aparición de complicaciones asociadas o de nuevos tumores. Actualmente existen

ensayos con resultados preliminares que muestran beneficios del pazopanib en pacientes con enfermedad de VHL con lesiones en crecimiento a varios niveles o para reducir el tamaño de lesiones no reseccable (44).

La esperanza de vida de las personas afectadas puede mejorar mediante la detección y tratamientos tempranos y el uso de protocolos de vigilancia. La identificación del gen VHL en el cromosoma 3p25-26 ha hecho posible que los individuos sospechosos se sometan a pruebas genéticas con un alto grado de precisión (32,33).

MENSAJES CLAVE A RECORDAR

- Las lesiones oculares más frecuentes en la neurofibromatosis de tipo 1 suelen ser benignas y no progresivas, siendo la más característica los nódulos de Lisch en iris.
- Las lesiones oculares más características en la neurofibromatosis de tipo 2 son los hamartomas combinados de retina y EPR, que tienen potencial ambliogénico en estos niños por lo que requieren revisión ocular precoz y seguimiento.
- La esclerosis tuberosa se caracteriza a nivel ocular por la presencia de hamartomas astrocíticos en la retina, generalmente asintomáticos.
- El Síndrome de Sturge-Weber se caracteriza por la presencia de hemangiomas en piel (típicamente periocular o mancha en vino de Oporto), globo ocular (hemangioma corioideo circunscrito o difuso) y SNC, pudiendo asociar glaucoma unilateral, en ocasiones mal respondedor a los tratamientos.
- La enfermedad de von Hippel-Lindau se caracteriza por la presencia de hemangiomas capilares a nivel de retina, SNC y vísceras, con potenciales complicaciones oculares como los sangrados y desprendimientos exudativos de la retina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Douglas KAA, Douglas VP, Cestari DM. Neuro-ophthalmic manifestations of the phacomatoses. *Curr Opin Ophthalmol* 2019; 30(6): 434-442.
2. Joshi L, Taylor SR, Lightman S. The eye and phacomatoses. *Br J Hosp Med (Lond)* 2011; 72(12): 677-81.
3. Karaconji T, Whist E, Jamieson RV, Flaherty MP, Grigg JRB. Neurofibromatosis Type 1: Review and Update on Emerging Therapies. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2019; 8(1): 62-72.
4. Woodward LM. Ocular manifestations of phacomatoses. *Int Ophthalmol Clin* 2014 Summer; 54(3): 105-10.
5. Ruggieri M, Praticò AD, Serra A, Maiolino L, Cocuzza S, Di Mauro P, et al. Childhood neurofibromatosis type 2 (NF2) and related disorders: from bench to bedside and biologically targeted therapies. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2016; 36(5): 345-367.
6. Grant EA, Trzupsek KM, Reiss J, Crow K, Messiaen L, Weleber RG. Combined retinal hamartomas leading to the diagnosis of neurofibromatosis type 2. *Ophthalmic Genet* 2008; 29(3): 133-8.
7. Painter SL, Sipkova Z, Emmanouil B, Halliday D, Parry A, Elston JS. Neurofibromatosis Type 2-Related Eye Disease Correlated With Genetic Severity Type. *J Neuroophthalmol* 2019; 39(1): 44-49.
8. Firestone BK, Arias JD, Shields CL, Shields JA. Bilateral combined hamartomas of the retina and retinal pigment epithelium as the presenting feature of neurofibromatosis type 2 (Wishart Type). *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2014;51
9. Hodgson N, Kinori M, Goldbaum MH, Robbins SL. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a review. *Clin Exp Ophthalmol* 2017; 45(1): 81-86.
10. Becker B, Strowd RE 3rd. Phacomatoses. *Dermatol Clin* 2019; 37(4): 583-606.
11. Northrup H, Krueger DA; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013; 49(4): 243-54.
12. Rowley SA, O'Callaghan FJ, Osborne JP. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a population based study. *Br J Ophthalmol* 2001; 85(4): 420-3.
13. Shields JA, Eagle RC Jr, Shields CL, Marr BP. Aggressive retinal astrocytomas in four patients with tuberous sclerosis complex. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2004; 102: 139-47.
14. Wu F, McGarrey MP, Geenen KR, Skalet AH, Guillot FH, Wilson JL et al. Treatment of aggressive retinal astrocytic hamartoma with oral mechanistic target of rapamycin inhibition. *Ophthalmol Retina* 2022; 6(5): 411-420.

15. Shields CL, Reichstein DA, Bianciotto C, Shields JA. Retinal pigment epithelial depigmented lesions associated with tuberous sclerosis complex. *Arch Ophthalmol* 2012; 130(3): 387-90.
16. Wan MJ, Chan KL, Jastrzembki BG, Ali A. Neuro-ophthalmological manifestations of tuberous sclerosis: current perspectives. *Eye Brain* 2019; 11: 13-23.
17. Foroozan R. Vigabatrin: Lessons learned from the United States experience. *J Neuroophthalmol* 2018; 38(4): 442-450.
18. Hassanpour K, Nourinia R, Gerami E, Mahmoudi G, Esfandiari H. Ocular manifestations of the Sturge-Weber Syndrome. *J Ophthalmic Vis Res* 2021; 16(3): 415-431.
19. Shirley MD, Tang H, Gallione CJ, Baugher JD, Frelin LP, Cohen B, et al. Sturge-Weber syndrome and port-wine stains caused by somatic mutation in GNAQ. *N Engl J Med* 2013; 368(21): 1971-9.
20. Silverstein M, Salvin J. Ocular manifestations of Sturge-Weber syndrome. *Curr Opin Ophthalmol* 2019; 30(5): 301-305.
21. Thomas-Sohl KA, Vaslow DF, Maria BL. Sturge-Weber syndrome: a review. *Pediatr Neurol* 2004; 30(5): 303-10.
22. Mantelli F, Bruscolini A, La Cava M, Abdolrahimzadeh S, Lambiase A. Ocular manifestations of Sturge-Weber syndrome: pathogenesis, diagnosis, and management. *Clin Ophthalmol* 2016; 10: 871-8.
23. Formisano M, di Pippo MC, Scuderi L, Abdolrahimzadeh S. Current concepts on diffuse choroidal hemangioma in Sturge Weber syndrome. *Ophthalmic Genet* 2021; 42(4): 375-382.
24. Singh AD, Kaiser PK, Sears JE. Choroidal hemangioma. *Ophthalmol Clin North Am* 2005; 18(1): 151-61.
25. Schilling H, Sauerwein W, Lommatzsch A, Friedrichs W, Brylak S, Bornfeld N, et al. Long-term results after low dose ocular irradiation for choroidal haemangiomas. *Br J Ophthalmol* 1997; 81(4): 267-73.
26. Tsipursky MS, Golchet PR, Jampol LM. Photodynamic therapy of choroidal hemangioma in Sturge-Weber syndrome, with a review of treatments for diffuse and circumscribed choroidal hemangiomas. *Surv Ophthalmol* 2011; 56(1): 68-85.
27. Anaya-Pava EJ, Saenz-Bocanegra CH, Flores-Trejo A, Castro-Santana NA. Diffuse choroidal hemangioma associated with exudative retinal detachment in a Sturge-Weber syndrome case: photodynamic therapy and intravitreal bevacizumab. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2015; 12(1): 136-9.
28. Shoeibi N, Ahmadi H, Abrishami M, Poorzand H. Rapid and sustained resolution of serous retinal detachment in Sturge-Weber syndrome after single injection of intravitreal bevacizumab. *Ocul Immunol Inflamm* 2011; 19(5): 358-60.
29. Thapa R, Shields CL. Oral propranolol therapy for management of exudative retinal detachment from diffuse choroidal hemangioma in Sturge-Weber syndrome. *Eur J Ophthalmol* 2013; 23(6): 922-4.
30. Singh AD, Shields CL, Shields JA. Von Hippel-Lindau disease. *Surv Ophthalmol* 2001; 46(2): 117-42.
31. Ruppert MD, Gavin M, Mitchell KT, Peiris AN. 1. Ocular Manifestations of von Hippel-Lindau Disease. *Cureus* 2019; 11(8): e5319.
32. Singh AD, Nouri M, Shields CL, Shields JA, Smith AF. Retinal capillary hemangioma: a comparison of sporadic cases and cases associated with von Hippel-Lindau disease. *Ophthalmology* 2001; 108(10): 1907-11.
33. Singh AD, Nouri M, Shields CL, Shields JA, Perez N. Treatment of retinal capillary hemangioma. *Ophthalmology* 2002; 109(10): 1799-806.
34. Li J, Xiao J, Liang J H. Clinical analysis of juxtapapillary retinal capillary hemangioma. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2019; 55(8): 609-615.
35. Singh AD, Shield JA, Shields CL. Solitary retinal capillary hemangioma: hereditary (von Hippel-Lindau disease) or nonhereditary? *Arch Ophthalmol* 2001; 119(2): 232-4.
36. Huang C, Tian C, Lai K, Zhong X, Zhou L, Xu F, Yang H, Lu L, Jin C. Long-Term Therapeutic Outcomes of Photodynamic Therapy-Based or Photocoagulation-Based Treatments on Retinal Capillary Hemangioma. *Photomed Laser Surg* 2018; 36(1): 10-17.
37. Parmar DN, Mireskandari K, McHugh D. Transpupillary thermotherapy for retinal capillary hemangioma in von Hippel-Lindau disease. *Ophthalmic Surg Lasers* 2000; 31(4): 334-6.
38. Barca F, Vicini G, Nicolosi C, Pieretti G, Caporossi T, Rizzo S, Giansanti F, Mazzini C. Combined brachytherapy and vitreoretinal surgery for a large retinal capillary hemangioma with exudative retinal detachment. *Eur J Ophthalmol* 2021; 31(6): NP75-NP80.
39. Kreusel KM, Bornfeld N, Lommatzsch A, Wessing A, Foerster MH. Ruthenium-106 brachytherapy for peripheral retinal capillary hemangioma. *Ophthalmology* 1998; 105(8): 1386-92.
40. Gaudric A, Krivosic V, Duguid G, Massin P, Giraud S, Richard S. Vitreoretinal surgery for severe retinal capillary hemangiomas in von hippel-lindau disease. *Ophthalmology* 2011; 118(1): 142-9.
41. Slim E, Antoun J, Kourie HR, Schakkal A, Cherfan G. Intravitreal bevacizumab for retinal capillary hemangioblastoma: A case series and literature review. *Can J Ophthalmol* 2014; 49(5): 450-7.
42. Minnella AM, Pagliei V, Maceroni M, Federici M, Gambini G, Caporossi A. Effect of intravitreal dexamethasone on macular edema in von Hippel-Lindau disease assessed using swept-source optical coherence tomography: a case report. *J Med Case Rep* 2018; 6;12(1): 248.
43. Seibel I, Cordini D, Hager A, Riechardt AL, Klein JP, Heufelder J, Moser L, Jousen AM. Long-term results after proton beam therapy for retinal papillary capillary hemangioma. *Am J Ophthalmol* 2014; 158(2): 381-6.
44. Jonasch E, McCutcheon IE, Gombos DS, Ahrar K, Perrier ND, Liu D, et al. Pazopanib in patients with von Hippel-Lindau disease: a single-arm, single-centre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19(10): 1351-1359.