

Hamartomas del iris en la población general

Análisis retrospectivo

Dr. Francisco Barraquer (*)

Dr. Luis F. Mejía (**)

Resumen

Se realizó un análisis retrospectivo de 21 pacientes con hamartomas del iris, cuya edad promedio fue de 22.4 años. En 11 pacientes (52.38%) los hamartomas eran unilaterales; en 7 pacientes (33.33%) se asociaban a una Neurofibromatosis 1 (6 bilaterales y en un paciente prepuber, unilaterales). Se encontró una mayor incidencia de hamartomas en los cuadrantes inferiores iris y en la porción ciliar que en la pupilar.

Es llamativa la tendencia de dichas estructuras a ser más pigmentadas en el iris ciliar. Concluimos que los Nódulos de Lisch son un subgrupo dentro de los hamartomas iridianos, y por lo tanto sólo deben ser llamados de tal manera cuando se presentan dentro del contexto de una Neurofibromatosis.

Introducción

Los hamartomas del iris son estructuras melanizadas, que forman elevaciones cupuliformes bien definidas, de aspecto gelatinoso y contorno suave, implantadas por un pedículo sesil sobre la superficie de la hoja mesodérmica anterior del iris. Su pigmentación varía desde el color castaño claro hasta el castaño oscuro, pasando por el dorado. Su tamaño es desde apenas visible hasta 2 mm. de diámetro y su melanización es variable, pudiendo ser hiper, iso o hipopigmentados con respecto al estroma iridiano.

(*) Profesor del Departamento de Segmento Anterior y director del Laboratorio de Patología Ocular del Instituto Barraquer de América. Bogotá, Colombia

(**) Residente de tercer año de la Escuela Superior de Oftalmología, del Instituto Barraquer de América. Bogotá, Colombia

Histopatológicamente corresponden a hamartomas de células de origen melanocítico y por lo tanto originadas en la cresta neural (1, 2, 3).

Debido al contorno suave de sus bordes y a su elevación en forma de cúpula pueden ser fácilmente diferenciados, con biomicroscopía y lámpara de hendidura, de las efélides y nevus de iris, los cuales suelen ser planos o ligeramente elevados, teniendo bordes mal definidos e irregulares y ser densamente pigmentados.

Algunos autores los han descrito como característicamente bilaterales y sin preferencia por un meridiano o zona particular del iris (4).

Estos hamartomas del iris fueron descritos inicialmente por Waardenburg en 1918 (5). Su relación con la Neurofibromatosis fue establecida por

Lisch en 1937 (6). Desde la revisión de la Neurofibromatosis de von Recklinghausen por Riccardi (9) en 1981, se comenzó a denominar como nódulo de Lisch a cualquier hamartoma iridiano, sin tener en cuenta el contexto clínico dentro del cual se encuentra, e incluso a considerarlos como patognomónicos de la neurofibromatosis tipo 1 (NF-1). (6, 7, 8, 9).

Se ha anotado que los hamartomas del iris nunca son el único hallazgo clínico de una NF-1 (7) y, a pesar de ser considerados típicos de ésta, han sido identificados en un paciente con Neurofibromatosis tipo 2 (NF-2) (11), la cual es una enfermedad clínica y genéticamente diferente e independiente de la NF-1 (9).

Los nódulos de Lisch son el signo clínico presente con mayor frecuencia en la NF-1 en pacientes adultos (6, 7, 15), con una incidencia que llega hasta el 100% en los mayores de 20 años. En los menores de 16 años su presentación es variable, siendo los menores de 2 años, el único grupo en el cual son menos frecuentes que los neurofibromas.

Algunos autores (6, 7) sugieren utilizar la presencia de los hamartomas iridianos en los casos de diagnóstico dudoso de NF-1, como un signo clínico frecuente y "específico". También han sido sugeridos como una ayuda en la consejería genética de los familiares, ya que si un familiar asintomático no los presenta es altamente improbable que porte el gen de dicha enfermedad.

El presente estudio se realizó con el fin de establecer el patrón de distribución anatómica de estos hamartomas en la superficie iridiana, así como su relación con la NF-1.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo revisando el archivo fotográfico del Laboratorio de Patología del Instituto Barraquer de América, localizando los pacientes que acudieron a la consulta oftalmológica general entre 1976 y 1991, en quienes se identificaron hamartomas iridianos uni o bilaterales.

Se revisaron las historias clínicas, anotando la edad, sexo, y los antecedentes patológicos personales y familiares. Se proyectaron las diapositivas en color de los iris con hamartomas sobre unos patrones fijados en la pantalla procediendo a contar el número de nódulos en cada uno de los sectores pre-establecidos: iris pupilar, ciliar interno y ciliar externo (Fig 1A), iris superotemporal, superonasal, inferotemporal e inferonasal (Fig 1B) e iris superior, inferior, nasal y temporal (Fig 1C).

Para el análisis estadístico se utilizó el T-test pareado.

A cuatro pacientes con hamartomas de iris (3 unilaterales y uno, con NF-1, bilateral) se les practicó angiofluorescenografía del iris de un ojo, registrando la fase tardía del iris contralateral.

Empleamos como criterios para el diagnóstico de Neurofibromatosis los recomendados por la National Institutes of Health Consensus Development Conference on Neurofibromatosis (12). Estos in-

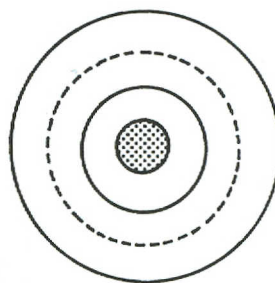


Fig. 1A

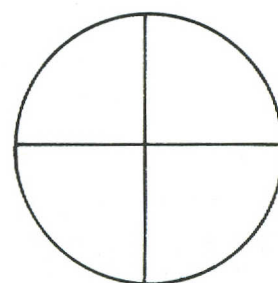


Fig. 1B

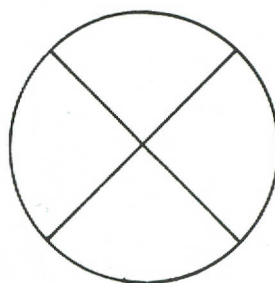


Fig. 1C

cluyen, para la NF-1, la presencia de dos o más de los siguientes signos: Seis o más manchas café con leche cuyo diámetro mayor sea de más de 5 mm. en pacientes prepuberales, y mayor de 15 mm. en pacientes postpuberales; dos o más neurofibromas; un neurofibroma plexiforme: presencia de efélides en regiones axilares o inguinales; glioma óptico; dos o más nódulos de Lisch; una lesión ósea distintiva (tal como displasia del esfenoides), y un familiar en primer grado con NF-1.

Resultados

Se identificaron 21 pacientes con lesiones correspondientes a hamartomas de iris, cuya edad promedio fue de 22.5 años (rango 5 - 48 años), de los cuales 14 (66.6%) eran hombres y 7 (33.3%) mujeres.

El número promedio de hamartomas iridianos en cada ojo fue de 11.7, con un rango entre 1 y 42. No se encontró diferencia entre ojo derecho e izquierdo.

En 7 pacientes (33.3%) se estableció el diagnóstico de NF-1. El examen oftalmológico inicial, condujo a un examen físico general, que completó los criterios necesarios para el diagnóstico de dicha

entidad.

En 11 pacientes (52.4%) los hamartomas eran unilaterales (8 en OD y 3 en OI). De estos, en un solo paciente de 11 años de edad, se hizo el diagnóstico de NF-1. Ninguno de nuestros pacientes presentaba un cuadro clínico de NF-1 segmentaria. Además, en los casos de hamartomas unilaterales, se diagnosticó un caso de queratocono, uno de glaucoma de ángulo abierto bilateral, y en un caso se asociaban, en el mismo ojo, con un hamartoma de papila.

En los restantes 10 pacientes (47.6%) los hamartomas se presentaron de manera bilateral, asimétrica. En este grupo se encontraron 6 pacientes (60%) que cumplían los criterios clínicos para el diagnóstico de NF-1 (Figura 1).

Entre los 7 pacientes con NF-1, los nódulos de Lisch fueron bilaterales en 6, (86%) y sólo en uno de los pacientes, de 11 años, fueron unilaterales.

Como variante, observamos un caso bilateral en una paciente de 16 años con NF-1, quien mostraba además la presencia de múltiples efélides en piel peri-orbitaria, y cambios en la hoja mesodérmica anterior del iris consistentes en nódulos cupuliformes aislados y placas melanocíticas elevadas en meseta (no cupuliformes), frecuentemente confluen-

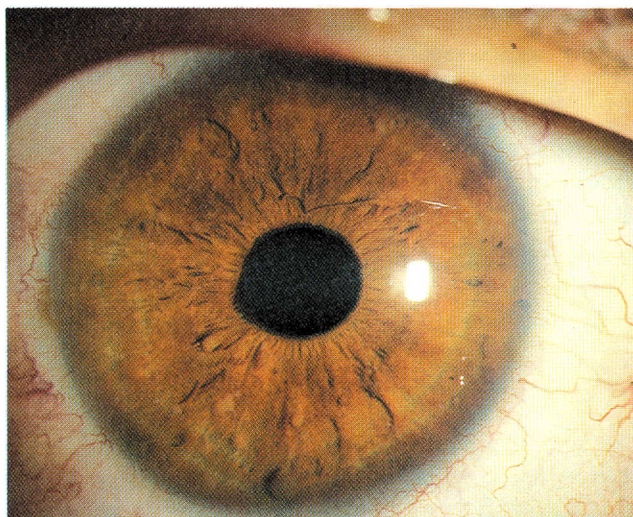
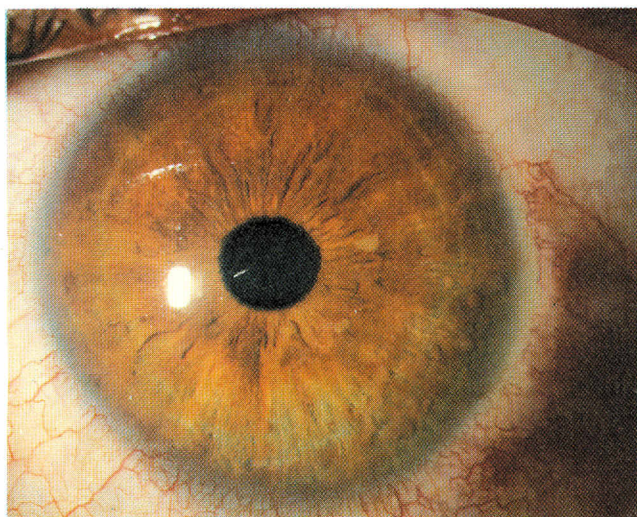


Figura 1 Hamartomas iridianos bilaterales. Nótese el ectropion uveal en el OD.

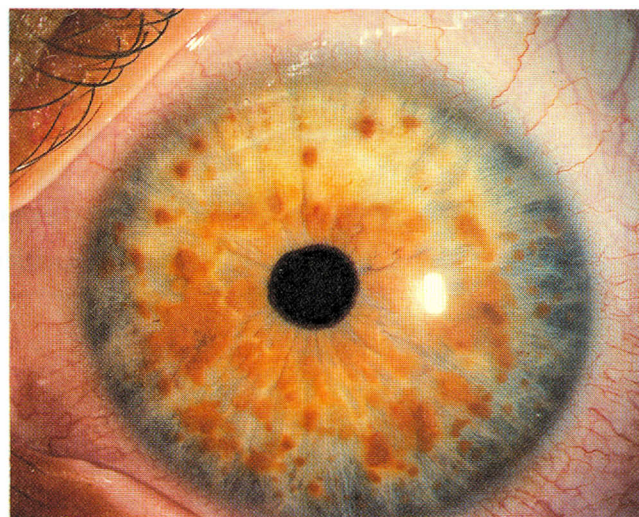
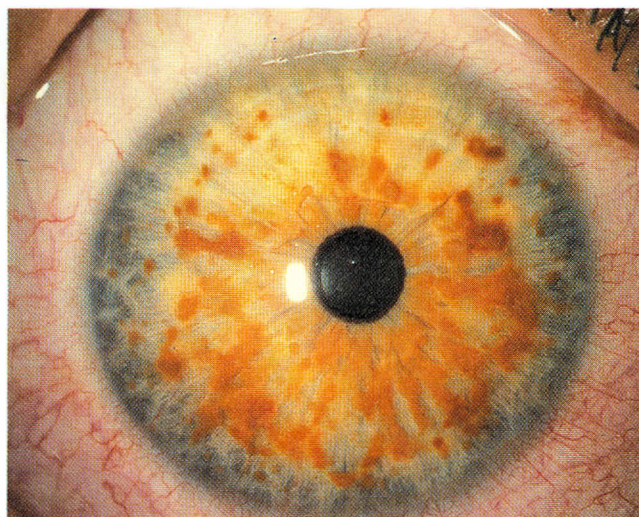


Figura 2 Hamartomas iridianos bilaterales confluentes en una paciente con NF-1

tes, de color marrón dorado sobre el fondo gris de la hoja mesodémica iridiana, interesando preferentemente el iris inferior, y respetando la zona periférica cribada del iris ciliar. Estas estructuras, sobre la superficie iridiana, sugieren un estado mixto o intermedio entre hamartomas y efélides (Figura 2).

La distribución de los hamartomas por localización circunferencial en el iris, está ilustrada en la tabla y gráfica No. 1; los resultados están presentados como el promedio ($\pm$ desv. standard)

La distribución de los hamartomas en el iris según cuadrantes superior, inferior, nasal y temporal, está ilustrada en la tabla y gráfica No. 2; los

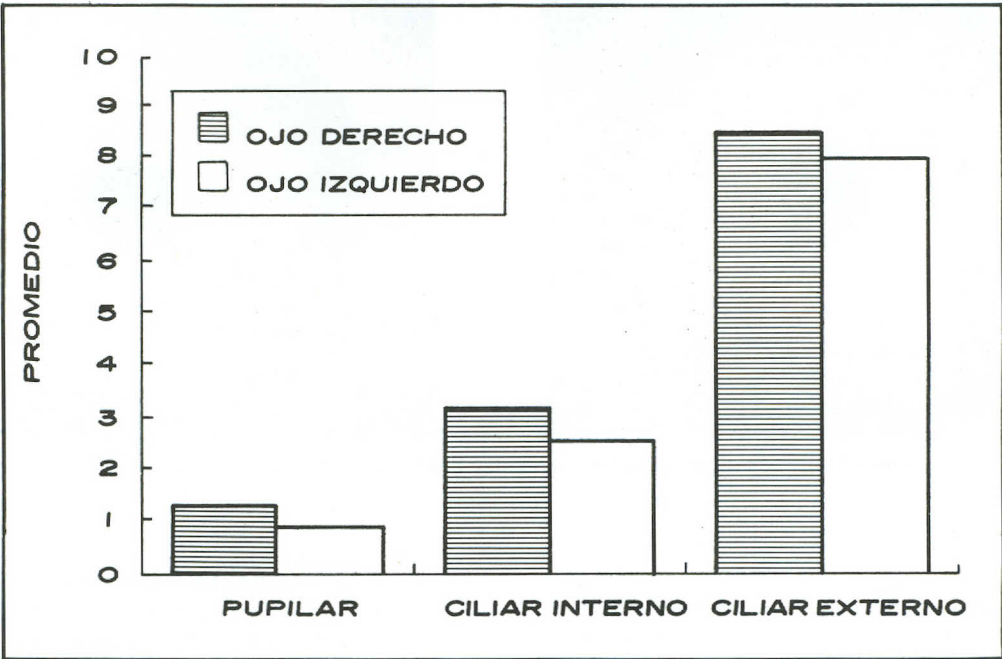
OJO	IRIS PUPILAR	IRIS CILIAR INTERNO	IRIS CILIAR EXTERNO	TOTAL
DERECHO	1.25 ($\pm$ 1.7)	3.15 ($\pm$ 3.5)	8.40 ($\pm$ 9.04)	12.19 ($\pm$ 12.40)
IZQUIERDO	0.85 ($\pm$ 2.45)	2.52 ($\pm$ 3.95)	7.90 ($\pm$ 9.72)	11.28 ($\pm$ 13.15)

Tabla No. 1. Localización circunferencial de los hamartomas en la superficie iridiana.

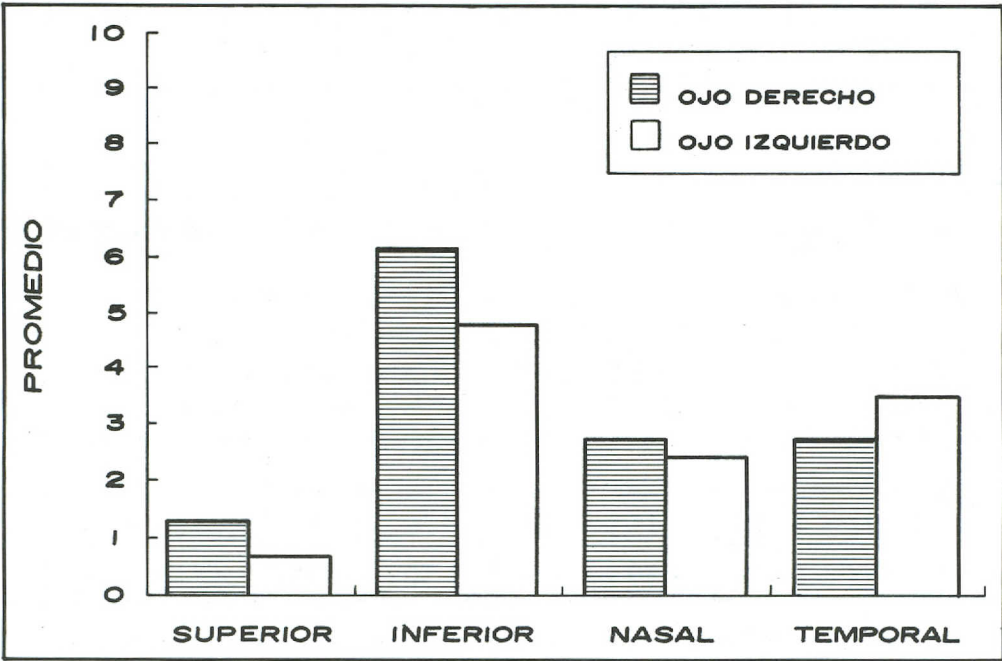
OJO	CUADRANTE SUPERIOR	CUADRANTE INFERIOR	CUADRANTE TEMPORAL	CUADRANTE NASAL	TOTAL
DERECHO	1.30 ($\pm$ 1.94)	6.15 ($\pm$ 6.31)	2.70 ($\pm$ 3.55)	2.70 ($\pm$ 3.29)	12.19 ($\pm$ 12.40)
IZQUIERDO	0.66 ($\pm$ 1.27)	4.80 ($\pm$ 5.64)	3.50 ($\pm$ 4.45)	2.42 ($\pm$ 3.54)	11.28 ($\pm$ 13.15)

Tabla No. 2. Distribución de los hamartomas según cuadrantes en la superficie iridiana.

GRAFICA 1



GRAFICA 2



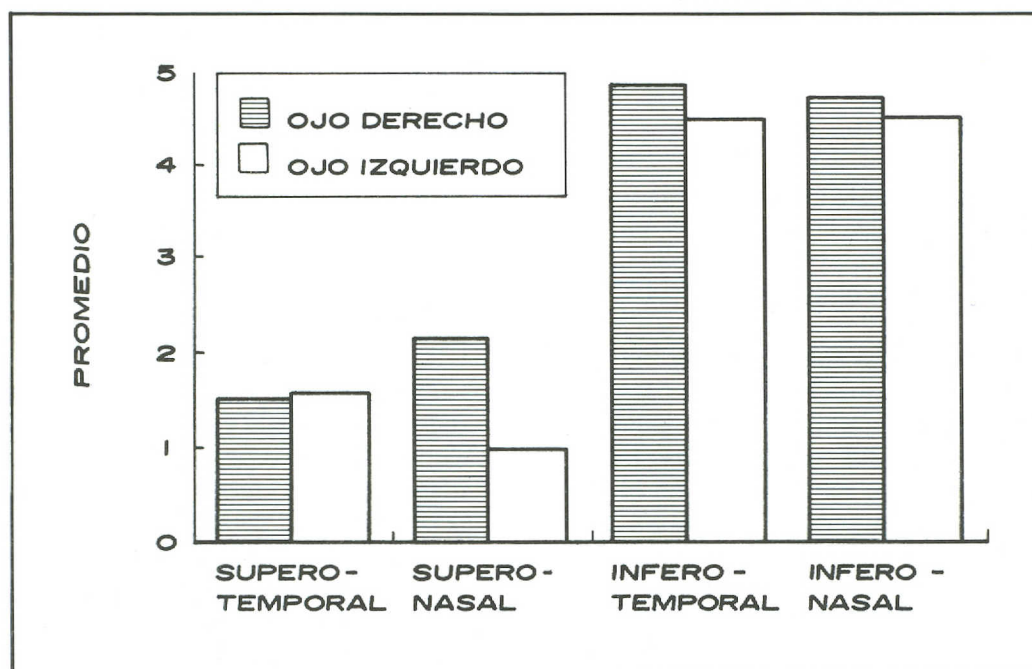
resultados están presentados como el promedio ($\pm$ desv. standard)

La distribución de los hamartomas en el iris según cuadrantes lateralizados, está ilustrada en la tabla y gráfica No. 3; los resultados están presentados como el promedio ($\pm$ desv. standard)

OJO	CUAD. SUPE-ROTEMPORAL	CUAD. SUPE-RONASAL	CUAD. INFERO-TEMPORAL	CUAD. INFERO-NASA	TOTAL
DERECHO	1.52 ($\pm$ 2.19)	2.15 ($\pm$ 2.91)	4.84 ($\pm$ 4.25)	4.70 ($\pm$ 5.36)	12.19 ($\pm$ 12.40)
IZQUIERDO	1.57 ($\pm$ 2.48)	0.95 ($\pm$ 1.68)	4.47 ($\pm$ 5.37)	4.50 ($\pm$ 5.58)	11.28 ($\pm$ 13.15)

Tabla No. 3. Distribución de los hamartomas según cuadrantes lateralizados.

GRAFICA 3



Con la finalidad de realizar el análisis estadístico de los datos más significativos, se realizó la siguiente distribución:

	OD	OI
IRIS PUPILAR	1.25 ($\pm$ 1.71)	0.85 ($\pm$ 2.45)
IRIS CILIAR INTERNO + EXTERNO	11.60 ($\pm$ 11.66)	10.42 ($\pm$ 12.24)
	P = 0.0005	p = 0.0013

	OD	OI
IRIS CILIAR EXTERNO	8.40 ($\pm$ 9.04)	7.90 ($\pm$ 9.72)
IRIS CILIAR INTERNO	3.15 ($\pm$ 3.58)	2.52 ($\pm$ 3.95)
	P = 0.0049	p = 0.0082

	OD	OI
HEMI-IRIS SUPERIOR	3.33 ($\pm$ 4.50)	2.52 ($\pm$ 4.00)
HEMI-IRIS INFERIOR	8.85 ($\pm$ 8.82)	8.76 ($\pm$ 10.03)
	P = 0.0009	p = 0.0015

No se encontró diferencia en el número o distribución de los hamartomas entre los ojos que los presentaban de manera unilateral y aquellos que los presentaban de manera bilateral. (P = 0.1823).

No se evidenció relación entre el color del iris y el de sus hamartomas, pudiendo ser éstos últimos hiper, iso o hipopigmentados con respecto a la hoja anterior del iris. Sin embargo, hay franca tendencia por parte de los hamartomas en el iris ciliar a presentar hiperpigmentación relativa con respecto a los del iris pupilar.

La angiografía fluoresceínica no evidenció alteraciones del patrón vascular iridiano ni escape de la fluoresceína, oscureciendo los hamartomas, cuando son pigmentados, la fluorescencia de base (Figura 3).

Ninguno de nuestros 21 pacientes presentaba sintomatología ocular que pudiera ser atribuida clínicamente, incluso en mínimo grado, a los hamar-

tomas iridianos.

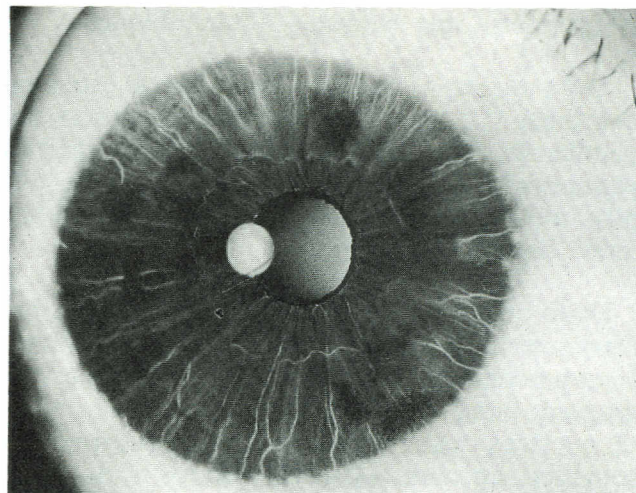
Discusión

Debido a que los pacientes de este reporte acudieron a consulta por razones oftalmológicas, no siendo referidos por un servicio de Neurofibromatosis, consideramos que reflejan adecuadamente la distribución de los hamartomas iridianos en la población general, aboliendo el sesgo estadístico que conllevan los diferentes estudios sobre hamartomas iridianos realizados en centros de referencia de Neurofibromatosis.

De los 21 pacientes del presente estudio sólo 7 (33.3%) cumplían con los criterios diagnósticos para NF-1, lo cual pone en evidencia el hecho de que los hamartomas iridianos no son de manera alguna exclusivos de la NF-1.



Figura 3 Angiografía fluoresceínica, fase tardía. Nótese el bloqueo de la fluorescencia de base por el hamartoma situado hacia las 10.



En la NF-1, la presencia de hamartomas en el iris (nódulos de Lisch) en pacientes adultos es bilateral lo que se explica por ser el resultado de la expresión de una mutación germinal. En la NF-1 segmentaria los nódulos de Lisch son unilaterales y en el mismo lado del cuerpo donde se presentan las manchas café con leche, siendo consecuencia de una mutación somática, y por lo tanto esporádica, ocurrida después de la lateralización del embrión.

Llama la atención el franco predominio de los hamartomas en el hemi-iris inferior ($p = 0.0009$ y $p = 0.0015$ en ojo derecho e izquierdo respectivamente) así como en el iris-ciliar ($p = 0.0005$ y 0.0013 para el ojo derecho e izquierdo). Si bien se pudiera pensar que el mayor número de hamartomas en el iris ciliar comparado con el pupilar sea debida exclusivamente a la mayor área del primero, es de anotar que la diferencia mantiene validez estadística cuando se compara el iris ciliar externo con el ciliar interno ($p = 0.001$ y $p = 0.002$).

No observamos diferencias en el aspecto, tamaño, coloración o localización de estos hamartomas entre los casos esporádicos y los casos en que se asociaban a NF-1, ni entre los casos unilaterales con los bilaterales.

Es intrigante el hallazgo de un paciente, descrito por Charles y col. (11), de NF-2 con hamarto-

mas iridianos. En este caso, los hamartomas de iris eran monoculares y limitados a un sector de 45° en el iris temporo-inferior, teniendo el aspecto típico de los hamartomas melanocíticos del iris. Su aspecto y distribución era parecida a los de un caso de Jakobiec y col. (14, Figura a color No. 5) y a la de uno de nuestros casos (Figura 4). Estos dos

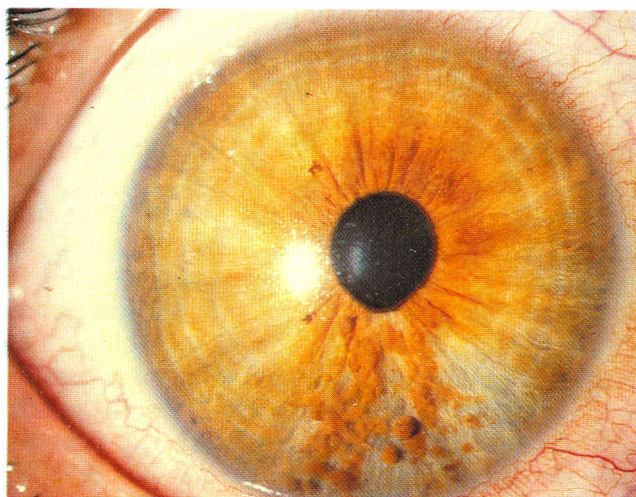


Figura 4 Hamartomas e hipoplasia sectoriales del iris.

casos no se asociaban a NF-1 ni a NF-2, los hamartomas de iris eran unilaterales, y se presentaban en un sector de hipoplasia de la hoja anterior del iris. En el caso de Charles y col. el iris era azul con escaso desarrollo de su hoja anterior. Parece co-

responder a una asociación coincidental.

Es de anotar la tendencia marcada de estos hamartomas a presentar diferente pigmentación, dependiendo de su localización iridiana, siendo más pigmentados los del iris ciliar que los del iris pupilar, independientemente del color de la hoja anterior del iris subyacente.

Dado que no se ha descrito la presencia de hamartomas iridianos -no Lisch- con caracteres familiares hereditarios, nos inclinamos a pensar que este grupo de hamartomas, que corresponde a un 66% de nuestros casos, tienen un carácter esporádico somático, en contraposición con los nódulos de Lisch, que poseen un carácter autosómico dominante, como la NF-1, con un locus en el brazo largo del cromosoma 17.

El síndrome de Watson, (manchas café con leche, estenosis de la válvula pulmonar, retardo mental, y nódulos de Lisch), parece tener también un locus en el cromosoma 17, ligándose a los mismos marcadores empleados para determinar el locus de la NF-1 (13).

Es importante la identificación y registro fotográfico de estas lesiones durante la consulta oftalmológica inicial, pues probablemente son más frecuentes, benignos e inespecíficos que lo reportado hasta ahora.

También cabe resaltar su utilidad, cuando se asocian a otros criterios diagnósticos, en la confirmación del diagnóstico de NF-1, en la identificación de familiares portadores sanos, y en el diagnóstico diferencial con la NF-2.

Los Nódulos de Lisch son un subgrupo dentro de los hamartomas del iris. La observación de estas pequeñas lesiones iridianas hamartomatosas deben describirse como hamartomas del iris, y sólo cuando se compruebe que el paciente presenta además otro u otros de los criterios diagnósticos para una NF-1 o un síndrome de Watson, deberán ser denominados nódulos de Lisch.

Bibliografía

- (1) Weleber R.G., Zonana J. Iris Hamartomas (Lisch Nodules) in a case of segmental neurofibromatosis. *Am J Ophthalmol*, 96: 740-743, 1983.
- (2) Perry H, Font R. Iris nodules in Von Recklinghausen's Neurofibromatosis. *Arch Ophthalmol* 1982; 100: 1635-1640.
- (3) Font R, Perry A.P. The Phakomatoses. *Int Ophthalmol Clin* 1972; 12: 1-50.
- (4) Walton D.S. Discussion. En Lewis R.A., Riccardi V.M. von Recklinghausen Neurofibromatosis. Incidence of Iris Hamartomata. *Ophthalmology* 88: 354, 1981.
- (5) Waardenburg P.J. Heterochromie en melanoses. *Ned Tijdschr Geneesk* 1918; 2: 1453-1455.
- (6) Lisch K. Ueber Beteiligung der Augen, insbesondere das Vorkommen von Irisknötchen bei der Neurofibromatose (Recklinghausen). *Z. Augenheilkd* 1937; 93: 137-143.
- (7) Lewis R.A., Riccardi V.M. von Recklinghausen Neurofibromatosis. Incidence of Iris Hamartomata. *Ophthalmology* 88: 348-354, 1981.
- (8) Lubs M.L., Bauer M.S., Formas M.E., Djokic B. Lisch Nodules in Neurofibromatosis type I. *N Engl J Med* 1991; 324: 1264-1266.
- (9) Riccardi V.M. Von Recklinghausen Neurofibromatosis. *N. Engl J Med* 1981; 305: 1617-27.
- (10) Martuza R.L., Eldridge R. Neurofibromatosis 2. *N Engl J Med* 1988; 318: pp 685.
- (11) Charles S.J., Moore A.T., Yates J.R. W., Ferguson-Smith M.A. Lisch Nodules in Neurofibromatosis Type 2. *Arch Ophthalmol* 1989; 107: 1571-1572.
- (12) National Institutes of Health Consensus Development Conference. Neurofibromatosis: conference statement. *Arch Neurol* 1988; 45: 575-8.
- (13) Upadhyaya M, Sarfarazi M, Huson S, et al. Linkage of Watson's syndrome to chromosome 17 markers. *J Med Genet* 1990; 27: 209. Abstract.
- (14) Jakobiec F.A., Depot M.J., Henkind P., Spencer W.H.. Fluorescein Angiographic Patterns of Iris Melanoma Tumors. *Arch. Ophthalmol.* 1982; 100, 1288-1299.
- (15) Huson S., Jones D, Beck L.. Ophthalmic manifestation of neurofibromatosis. *British Journal of Ophthalmology* 1987; 71: 235-238.