

**UNIVERSIDAD DE CANTABRIA
FACULTAD DE MEDICINA**



TESIS DOCTORAL

**AFECTACIÓN OCULAR EN LA
ENFERMEDAD DE RENDU-OSLER-WEBER:
CARACTERÍSTICAS Y ASOCIACIONES**

SARA RODRÍGUEZ PRADO

SANTANDER, 2016

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MEDICAS Y QUIRÚRGICAS



TESIS DOCTORAL

AFECTACIÓN OCULAR EN LA
ENFERMEDAD DE RENDU-OSLER-WEBER:
CARACTERÍSTICAS Y ASOCIACIONES

SARA RODRÍGUEZ PRADO

DIRECTORA:
INÉS GÓMEZ ACEBO



Inés Gómez Acebo, profesora contratada doctor de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de Cantabria

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado *Afectación Ocular en la Enfermedad de Rendu-Osler-Weber: Características y Asociaciones* que presenta **D.^a Sara Rodríguez Prado**, para optar al grado de Doctor ha sido realizado bajo mi dirección y reúne las características de originalidad y rigor científico requeridas.

Y para que conste y surta los efectos oportunos, expido el presente certificado en Santander, a veinte de enero de dos mil dieciséis.

A Marcos, por el tiempo perdido

Agradecer en primer lugar a Inés, directora de esta tesis y parte indispensable que, con su conocimiento y exigencias ha conseguido que este trabajo haya ido adquiriendo la forma y el rigor necesarios. Por su dedicación, disponibilidad y paciencia. A Ángel que, aunque no haya podido figurar en la portada, ha sido también parte indispensable tanto por su implicación con la Unidad de HHT del Hospital Sierrallana, como por el apoyo y disposición que me ha ofrecido en todo momento desinteresadamente, sin importarle el reconocimiento académico.

A toda la unidad de HHT del Hospital Sierrallana, en especial al Dr. Roberto Zarrabeitia. expresarle mi admiración por su trabajo y su entusiasmo por esta enfermedad, agradecerle el haberme dado la oportunidad de aportar mi grano de arena a la ciencia y dedicarme su tiempo y conocimientos para resolver mis dudas. Al resto del equipo que ha formado parte de la Unidad por su trabajo y colaboración.

A mis compañeros del Servicio de Oftalmología por la parte que les corresponde de este trabajo, por su colaboración, apoyo y por lo que aprendo de ellos todos los días, no sólo a nivel profesional, sino también personal. A Ana por darme el empujón que me hacía falta y ser mi compañera de fatigas, a Bea por ser mi referente para todo, a Ernesto porque no se puede tener un jefe mejor. En definitiva, a todos por ser los mejores compañeros que se puede tener.

A Juan, por sus aportaciones en las traducciones, a Fernando por su ayuda en la bibliografía, a Nieves, Conchi y las Lolis por su ayuda con las historias y las molestias que pude ocasionar. A Ana por su colaboración informática. A Antonio, por el imprescindible Duke-Elder.

A mis padres, porque sin ellos nunca hubiera llegado hasta aquí. A mis hermanos, cuñados y sobrinos por estar siempre ahí. A Alberto por compensar mis ausencias.

A todos los que han participado de una u otra manera en este trabajo y a los que me han ido animando a lo largo de él. Muchas gracias.

ÍNDICE

Índice	11
Abreviaturas	15
Introducción	19
1.- Historia	21
2.- Epidemiología	21
3.- Características de la enfermedad	22
3.1.- Síntomas	22
3.2.- Diagnóstico	26
3.3.- Tratamiento	29
3.4.- Pronóstico	34
4.- Fisiopatología	34
4.1.- Genética	34
4.2.- Histología vascular	38
4.3.- Cambios vasculares en la HHT	40
4.4.- Bases moleculares	41
5.- El Ojo en la HHT	46
5.1.- Anatomía del ojo	46
5.2.- Afectación ocular en la HHT	58
Justificación Y Objetivos	63
Método	69
1.- Diseño y población de estudio	71
2.- Selección de la población	71
2.1.- Criterios de inclusión	71
2.2.- Criterios de exclusión	71
3.- Recogida de información	71
3.1.- Exploración por Servicio de Medicina Interna (Unidad HHT)	72
3.2.- Estudio genético	75
3.3.- Exploración oftalmológica	75
3.4.- Variables incluidas en el estudio	76
4.- Análisis estadístico	79
Resultados	81
1.- Población de estudio	83
2.- Características demográficas	84

3.- Exploración oftalmológica	85
3.1.- Características afectación ocular en HHT	85
3.2.- Hallazgos exploración oftalmológica en pacientes HHT	87
4.- Asociación de afectación ocular con antecedentes personales	87
5.- Asociación afectación ocular y exploración física	88
6.- Asociación afectación ocular y datos analítica de sangre	88
7.- Asociación de la afectación ocular con características de la HHT	89
7.1.- Manifestaciones mucocutáneas	89
7.2.- Epistaxis	91
7.3.- Afectación gastrointestinal	92
7.4.- Afectación pulmonar	93
7.5.- Afectación del sistema nervioso	94
7.6.- Afectación hepática y aparato genitourinario	95
8.- Asociación de la afectación ocular con los criterios diagnósticos de Curaçao	95
9.- Afectación ocular y genética en la HHT	96
10.- Asociación afectación ocular y calidad de vida en HHT	97
Tablas	99
Discusión	117
1.- Discusión de la metodología	119
1.1.- Fortaleza del estudio	119
1.2.- Limitaciones del Estudio	119
1.3.- Sesgos	120
2.- Discusión de los resultados	122
2.1.- Prevalencia afectación ocular	122
2.2.- Características sociodemográficas	123
2.3.- Características afectación ocular en la HHT	125
2.4.- Afectación ocular y genética	139
2.5.- Asociación con otras manifestaciones de la enfermedad	141
2.6.- Afectación ocular y criterios de Curaçao	145
2.7.- Otras asociaciones	146
3.- Propuestas de futuro	146
Conclusiones	149
Bibliografía	153

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

- ACVA:** *Accidente cardiovascular*
- AFG:** *Angiografía fluoresceínica*
- ALK-I:** *Activine receptor-like kinasa*
- AngioTc:** *Angiografía por tomografía computerizada*
- AV:** *Agudeza visual*
- BMC:** *Biomicroscopía*
- BMP9:** *Bone morphogenetic 9*
- BMPR2:** *Bone morphogenetic protein receptor type 2*
- CI:** *Cardiopatía isquémica*
- Co-Smad:** *Smad cooperadora*
- DM:** *Diabetes mellitus*
- ENG:** *Endoglin*
- EPR:** *Epitelio pigmentario retiniano*
- FO:** *Fondo de ojo*
- HHT:** *Telangiectasia hemorrágica hereditaria*
- HLA:** *Human leukocyte antigen (antígeno leucocitario humano)*
- HTA:** *Hipertensión arterial*
- ICG:** *Indocyanin green angiography (angiografía con verde de indiocianina)*
- I-Smad:** *Smad inhibitoria*
- JP:** *Poliposis juvenil*
- ND-YAG:** *Neodymium-doped yttrium aluminium garnet*
- MAV:** *Malformaciones arteriovenosas*
- MAVc:** *Malformación arteriovenosa cerebral*
- MAVh:** *Malformación arteriovenosa hepática*
- MAVp:** *Malformación arteriovenosa pulmonar*
- MLPa:** *Multiplex ligation-dependent probe amplification (amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples)*
- OCT:** *Optic coherence tomography (tomografía de coherencia óptica)*
- OMIM:** *On Line Mendelian Inheritance in Man (herencia mendeliana en humanos on line)*
- ORL:** *Otorrinolaringología*
- PDGF:** *platelet derived growth factor (factor de crecimiento derivado de plaquetas)*
- PIO:** *Presión intraocular*
- RMN:** *Resonancia magnética nuclear*

RSmad: Smad dependiente de receptor

SOH: Sangre oculta en heces

TC: Tomografía computerizada

TEP: Tromboembolismo pulmonar

TGF β : Transforming growth factor β (factor transformador de crecimiento tipo β)

TGF β /RI: Receptor tipo I transforming growth factor β

TGF β /RII: Receptor tipo II transforming growth factor β

TTCE: Ecocardiografía de contraste transtorácico

TVP: Trombosis venosa profunda

VCM: volumen corpuscular medio

VEGF: Vascular endothelial growth factor (factor de crecimiento endotelial vascular)

INTRODUCCIÓN

La telangiectasia hemorrágica hereditaria es una enfermedad hereditaria considerada rara, que se caracteriza por la presencia de malformaciones vasculares, dando lugar a un cuadro clínico con una triada característica: hemorragias, múltiples telangiectasias y antecedentes familiares con las características de la enfermedad. Tiene un patrón de herencia de transmisión autosómica dominante, con penetrancia relacionada con la edad y una amplia variabilidad en las manifestaciones clínicas entre individuos, incluso de la misma familia.

1.- HISTORIA

El primero que describió el cuadro clínico fue Henry Gawen Sutton en 1864. Rendu, en 1896, describe una familia y diferencia la enfermedad de la hemofilia. Osler en 1901 y Weber (1) en 1907 publican las primeras series de casos ampliando las descripciones clínicas, refiriéndose a la enfermedad como Síndrome de Rendu-Osler-Weber (2).

Hanes en 1909 revisó la literatura y describió ocho pacientes con la enfermedad. Sugiere el nombre de telangiectasia hemorrágica hereditaria, basándose en la triada diagnóstica de telangiectasias múltiples, hemorragias e historia familiar (2).

Goldstein estudió la enfermedad y publicó una revisión en 1931, por lo que también se conoce con el nombre de angiomatosis heredofamiliar de Goldstein (3). Se han propuesto otros nombres, como angiomatosis hemorrágica familiar o enfermedad de Osler, pero el más usado es telangiectasia hemorrágica hereditaria (HHT).

En 1986 se incluye en la base de datos OMIM (187300) .

2.- EPIDEMIOLOGÍA

La HHT está considerada una enfermedad rara, se calcula que puede haber medio millón de personas afectadas en el mundo. Afecta a todas las razas y no se han encontrado diferencias en cuanto a incidencia y severidad entre ambos sexos. Se estima una prevalencia actual de un afectado entre cada 5000 a 8000 habitantes (4) a nivel mundial, presentando una amplia variabilidad geográfica. La tasa de prevalencia más alta del mundo está entre la población afrocaribeña de las islas de Curaçao y Bonaire, estando afectados 1 de cada 1331 habitantes (5). La región de Akita, en Japón, tiene una tasa de 1 por 8000 habitantes (6).

Otras regiones con altas tasas de prevalencia son el condado de Fyn, en Dinamarca con una tasa de 1 por 6140 habitantes (7); Ain, en Francia con 1 de 8345 habitantes afectados (8) y 1 por

16500 afectados en Vermont, EEUU (9). La tasa de prevalencia en Cantabria, España, es de 1 por 12200 habitantes (10).

Dada la variabilidad clínica de la enfermedad y las formas subclínicas, se cree que las cifras de prevalencia están infraestimadas, y se considera que pueden ser mayores.

Según el gen mutado se ha clasificado la HHT en varios subtipos, como se verá más adelante, siendo los más frecuentes HHT1 y HHT2. Se ha encontrado una distribución geográfica según el subtipo, siendo más frecuente HHT1 en Norteamérica (11, 12) y en el norte de Europa (13), mientras que HHT2 es más prevalente en los países mediterráneos, como Italia (14, 15), Francia (16) y España (17).

3.- CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Rendu-Osler se deben a las alteraciones vasculares, y afectan a nariz, piel y mucosas, pulmones, sistema nervioso central, tracto gastrointestinal, hígado, tracto urogenital y ojos. Se encuentra una amplia variabilidad clínica, incluso entre pacientes dentro de la misma familia, tanto en la edad de inicio, localización de las lesiones y gravedad de las complicaciones. Presenta penetrancia relacionada con la edad. Las manifestaciones no se suelen presentar al nacimiento, se desarrollan y empeoran con la edad.

3.1.- SÍNTOMAS

3.1.1.- EPISTAXIS

Es el síntoma más frecuente y la primera manifestación de la enfermedad. Afecta hasta el 96% de los casos (8), aunque en algún estudio llega al 100% (18). La edad media de inicio es a los 12 años (19), y lo padecen el 46% a los 10 años, el 72% a los 15, 81% a los 20 y hasta el 100% a los 40 años. Suele aumentar en frecuencia e intensidad con la edad (20). La media de sangrados es de 18 al mes (19). Se considera un marcador clínico de la enfermedad, y es la manifestación que se asocia a peor calidad de vida (21). La pubertad o embarazo pueden agravar el cuadro. En pacientes con sangrados de mayor cuantía y frecuencia puede llegar a producir anemia crónica que requiera transfusiones (22).

3.1.2.- MANIFESTACIONES EN PIEL Y MUCOSAS

Las telangiectasias se presentan como lesiones puntiformes que con el tiempo crecen y adoptan forma de arañas vasculares. Se encuentran entre el 75 y 90% de los casos (8, 23-25). Suelen aparecer más tarde que la epistaxis, entre 5 y 20 años después (26), aunque en un tercio de los casos pueden aparecer antes y en un quinto a la vez (24). Al igual que la epistaxis, tienden a aumentar en número, aunque en algunos casos pueden permanecer estables o incluso disminuir. Se pueden encontrar en cualquier sitio, y su incidencia varía según los estudios, pero se ha visto que las localizaciones más frecuentes son la lengua (33-80%) y piel de la cara (40-74%), donde se ha visto un patrón característico (figura 1). Otras localizaciones frecuentes son labios (39-60%), paladar (13-48%), manos (37-62%), nariz y orejas (37-38%), mucosa bucal (22%) y tórax (8-16%). Aparecen con menor frecuencia en abdomen y extremidades, base de la lengua, pared posterior de la laringe, dedos de los pies, encías o cuerdas vocales (8, 24, 25). Las telangiectasias de la piel sangran con poca frecuencia, y las hemorragias suelen ser autolimitadas (24).

Se pueden detectar anomalías vasculares mediante capilaroscopia en ausencia de telangiectasias visibles (27).

El tratamiento se indica por motivos estéticos y puede utilizarse la ablación local con láser (2, 28, 29), aunque últimamente se está utilizando colirio de timolol tópico, ya que se ha visto que aplicado de manera tópica en las fosas nasales disminuye la frecuencia e intensidad de las epistaxis (30).

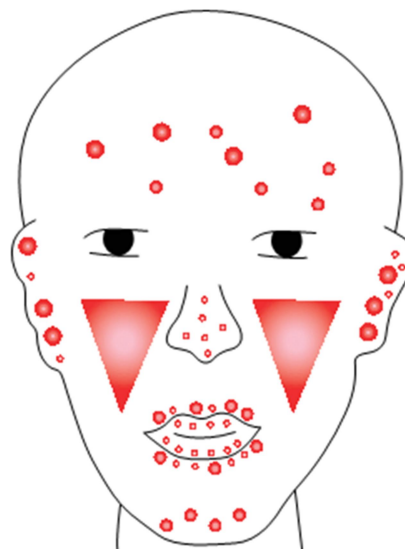


Figura 1. Distribución telangiectasias faciales
(Fuente: Folz B.J. et al.)

3.1.3.- TELANGIECTASIAS GASTROINTESTINALES

La mucosa gastrointestinal es la tercera localización más frecuente. Alrededor del 75% (31) de los pacientes tienen telangiectasias gástricas o intestinales, de los cuales un tercio, 15-33% (8, 32), presentan hemorragia digestiva, que suele aparecer en la cuarta década. Las lesiones más frecuentes son telangiectasias, que se localizan con más frecuencia a nivel de estómago y duodeno, pero pueden aparecer a cualquier nivel del tubo digestivo y a menudo son múltiples. Aparecen en la cuarta o quinta década de vida. El sangrado suele ser lento y crónico, a veces asintomático, hasta provocar el desarrollo de anemia ferropénica, cuya intensidad está en relación con el número de telangiectasias, siendo rara la hemorragia digestiva aguda. También se han descrito malformaciones arteriovenosas y aneurismas (22).

3.1.4.- MALFORMACIONES PULMONARES

Las alteraciones vasculares que afectan al pulmón son malformaciones arteriovenosas, que suelen ser múltiples y se localizan sobre todo en los lóbulos inferiores. Entre el 80-90% de los pacientes que presentan MAVp están afectados de HHT (33). La frecuencia de MAVp varía entre el 40 y el 60% dependiendo de la técnica empleada (34, 35), afectando más a pacientes con HHT tipo 1 (84,8%) que tipo 2 (35,1%) (34). Pueden aparecer en cualquier periodo de la vida y aumentan de tamaño con la edad. Se han descrito casos incluso en recién nacidos (36).

Las manifestaciones clínicas son consecuencia de la comunicación directa entre la circulación pulmonar y sistémica:

- Hipoxemia que produce disnea, el síntoma más frecuente, cianosis, y policitemia, secundarios al shunt derecha-izquierda;
- Embolias paradójicas sistémicas que pueden dar lugar a abscesos y accidentes isquémicos cerebrales, debido a la ausencia de lecho capilar;
- Hemoptisis y hemotórax, por rotura de las malformaciones (37).

Hay asociación entre la frecuencia de migrañas y MAVp, que mejoran tras la embolización (38, 39).

El cambio postural agudo a bipedestación aumenta el paso de sangre por el cortocircuito, produciendo ortodeoxia, sin producir disnea (40). La oximetría posicional tiene una alta especificidad, y se debe incluir en el examen inicial de HHT (22).

Durante el embarazo aumentan de tamaño, con mayor riesgo de rotura (41) que se manifiesta como hemoptisis y/o hemotórax. Otras causas de rotura de MAVp son la hipertensión pulmonar (42, 43) o una presión arterial sistólica alta (44).

3.1.5.- MALFORMACIONES EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La lesiones en el sistema nervioso central afectan aproximadamente entre el 10% y 25% de los pacientes con HHT (45, 46), pudiendo estar presentes desde el nacimiento (47), e incluyen fístulas arteriovenosas, telangiectasias, MAV clásicas en nido y micro MAVc (1 cm). Suelen ser múltiples, y puede haber distintos tipos en un mismo paciente. Se pueden encontrar en el cerebro, y más raramente en la médula espinal (1-2%) (22).

La mayoría de los pacientes están asintomáticos, pero pueden producir cefalea, epilepsia, y accidentes vasculares isquémicos o hemorrágicos. El sangrado es raro y no hay consenso en cuanto al riesgo de rotura. La mayor parte de los casos de afectación cerebral son de origen pulmonar (37). En niños y adultos jóvenes son más frecuentes las fístulas de alto flujo, que se pueden complicar con hemorragias intracraneales, hidrocefalia, epilepsia o defectos cognitivos. La afectación de la médula espinal se produce más en niños pequeños y puede provocar dolor de espalda y/o parálisis (22).

3.1.6.- MALFORMACIONES VASCULARES HEPÁTICAS

Se han encontrado hasta en un 70% de los pacientes, dependiendo de la técnica usada. En un estudio la TC helicoidal detectó un 74% de MAVh, de los cuales sólo el 8% fueron sintomáticos (48). En otra serie en el que se utilizó la ultrasonografía se detectaron MAVh en el 41% de los pacientes (49).

Las manifestaciones clínicas dependen de la dirección de los shunts, pero no suelen producir síntomas. La presentación más frecuente es una circulación hiperdinámica secundaria a un cortocircuito de la arteria hepática o vena porta hacia las venas hepáticas, que se manifiesta con hepatomegalia y soplos hepáticos. Esto puede dar lugar a fallo hepático con disnea y edemas por insuficiencia cardíaca de alto gasto. Shunts entre la arteria hepática y la vena porta son menos frecuentes. Dan lugar a un flujo de sangre sinusoidal que produce una transformación nodular en el hígado conocida como “pseudocirrosis”, y arterialización de la vena porta, que produce hipertensión portal. Los síntomas que podemos encontrar son dolor abdominal postprandial, estasis biliar recidivante, hipertensión pulmonar, ascitis, varices

esofágicas hemorrágicas y encefalopatía hepática. Por último se pueden formar shunts entre la arteria hepática hacia la vena porta y/o hepática, con isquemia secundaria en el sistema biliar. Esto se manifiesta con contracción biliar, colestasis y colangitis recurrente (22).

3.1.7.- MALFORMACIONES DEL TRACTO UROGENITAL

Aunque con una incidencia muy baja también se ha descrito afectación en el tracto urogenital en la HHT. Los síntomas son muy variados: microhematuria, macrohematuria, retención de orina por obstrucción de coágulos, anemia crónica, por lo que se debe incluir la HHT en el diagnóstico diferencial de hematuria.

El diagnóstico se puede realizar por ecografía con Doppler renal, urografía intravenosa, angiografía y endoscopia.

El tratamiento depende del tamaño y localización de las lesiones, mediante electrocoagulación, cirugía convencional, cirugía láser y emboloterapia (50-52).

3.2.- DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la HHT es fundamentalmente clínico, pero en los últimos años se están desarrollando test genéticos que permiten ahorrar las pruebas de cribado de la enfermedad y diagnosticar casos que no han debutado clínicamente.

3.2.1.- DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Clásicamente el diagnóstico clínico se hacía en función de la presencia de la triada epistaxis, telangiectasia y antecedentes familiares positivos para la enfermedad. En el año 2000 un comité de expertos se reunió en la isla de Curaçao para establecer los criterios diagnósticos que actualmente se utilizan, denominados criterios de Curaçao (tabla 1) (53), que presentan un valor predictivo positivo para el diagnóstico definitivo del 100% y un valor predictivo negativo del 97,7% en caso de diagnóstico poco probable (22).

Tabla 1. Criterios de Curaçao (53)

Criterios de Curaçao (53)	
1. Epistaxis	espontáneas y recurrentes
2. Telangiectasias	múltiples, en sitios característicos: labios, cavidad oral, dedos, nariz
3. Lesiones viscerales	telangiectasias gastrointestinales (con o sin sangrado)
	malformaciones arteriovenosas pulmonares
	malformaciones arteriovenosas hepáticas
	malformaciones arteriovenosas cerebrales
	malformaciones arteriovenosas espinales
4. Historia familiar	descendiente de primer grado diagnosticado según estos criterios

El diagnóstico de HHT es	
- definitivo	si se cumplen 3 criterios
- posible	si se cumplen 2 criterios
- poco probable	si se cumplen menos de 2 criterios

Estos criterios son particularmente útiles en dos situaciones: seleccionar adultos afectados de los no afectados y diagnosticar a niños y adultos jóvenes, que pueden no presentar telangiectasias o epistaxis pero sí MAV cerebrales o pulmonares (54).

Estos criterios también tienen sus limitaciones. Por un lado, para miembros de una familia con HHT y MAV viscerales, raras en la población general, en los que se considera diagnóstico definitivo, sólo se cumplen dos criterios de Curaçao, según los cuales el diagnóstico sería posible o de sospecha. Por otro lado no se puede descartar el diagnóstico en pacientes infantiles o adultos jóvenes que sólo cumplen el criterio de historia familiar, ya que el resto de manifestaciones pueden no aparecer hasta los 30-40 años, debido a la penetrancia relacionada con la edad (4).

3.2.2.- DIAGNÓSTICO GENÉTICO

Como ya se ha comentado, HHT sigue un patrón de herencia autosómico dominante, para el cual se han identificado 5 subtipos distintos en función del gen afectado y se han descrito mutaciones en otro gen, como se verá más adelante.

El diagnóstico genético no está indicado para confirmar casos cuando el diagnóstico clínico es definitivo según los criterios de Curaçao. El objetivo del diagnóstico genético es identificar la mutación específica en cada familia, para:

- Por un lado, poder establecer el diagnóstico en familiares que no cumplan criterios clínicos, sobre todo niños y adultos jóvenes. La edad media de inicio de la epistaxis es de 12 años y las telangiectasias no aparecen hasta la tercera década, sin embargo MAV en órganos sólidos pueden estar presentes al nacimiento, y las complicaciones de éstas a nivel pulmonar y cerebral se pueden dar en edades tempranas, siendo prevenibles.

- Por otro lado al identificar la mutación genética, se puede excluir el diagnóstico en una rama de la familia (22, 54).

El test genético se realiza en el caso índice familiar y consiste en la secuenciación y análisis de deleciones/duplicaciones de los exones para los genes *ENG*, responsable de la variante HHT1 y *AKLI*, responsable de HHT2, cuyas mutaciones afectan a la mayor parte de los casos de HHT. Este análisis presenta una tasa de detección de aproximadamente 75%, que aumenta un 10% al emplear métodos adicionales de detección de grandes deleciones/duplicaciones. El 1-3% de los pacientes con diagnóstico clínico o el 10% de los pacientes con test genético negativo para *ENG* y *ALKI* se cree que son portadores de mutaciones en el gen *SMAD4*, (55, 56).

Se deben tener en cuenta varias consideraciones:

1.- Hasta en el 15-20% de las familias con HHT no se han identificado mutaciones (55, 56), por lo que test genéticos negativos no cambian el diagnóstico o tratamiento, pero esta negatividad limita el uso de los test para descartar o confirmar el diagnóstico en otros miembros de la familia (54).

2.- De un 10 a 20% de las familias presentan variantes genéticas, cuya patogenia no está clara, y puede llevar a sobrediagnosticar casos (55, 57).

3.- Aunque las MAVp y MAVc son más frecuentes en HHT tipo 1, y las MAVh en el tipo 2, en ambos tipos se pueden encontrar afectados estos tres órganos. No se han encontrado diferencias en la prevalencia de sangrado gastrointestinal entre los dos subtipos, ni con el resto de manifestaciones, por lo que el conocimiento de la mutación no cambia el screening ni el tratamiento de los pacientes, a excepción de las mutaciones en *SMAD4*, cuyo manejo clínico cambia debido al riesgo asociado de pólipos gastrointestinales y malignización (4, 22).

En cuanto al test genético prenatal, no hay evidencia ni consenso sobre cómo puede afectar al seguimiento y manejo del embarazo y parto. Los pacientes con HHT no suelen solicitar consejo genético y se recurre a él como alternativa al test genético postnatal cuando existe otro motivo para interpretarlo (54).

3.3.- TRATAMIENTO

El manejo de los pacientes con diagnóstico definitivo o posible de HHT va dirigido a (22):

- 1- Tratamiento de los signos y síntomas órgano-específicos.
- 2- Screening y posterior tratamiento de MAVp, y en ocasiones de MAVc, aun siendo asintomáticas, debido al riesgo de complicaciones que se pueden derivar.
- 3- Ofrecer la información, dando la oportunidad de test genético al paciente índice y familiares en riesgo, cuando sea posible.

3.3.1.- EPISTAXIS

El tratamiento puede ser difícil y no siempre tiene buenos resultados.

Para prevenir los sangrados es esencial mantener la integridad de la mucosa nasal, para lo que se recomienda el uso de humidificadores de aire, aplicación regular de pomada lubricante, y evitar traumatismos en la mucosa nasal (54). Se recomienda evitar alimentos que puedan exacerbar los sangrados, como los que contienen mayores cantidades de salicilatos (vino tinto, especias, café, chocolate), los que presentan actividad antiplaquetaria (ajo, jengibre, ginkgo biloba, ginseng) y los que contienen altos niveles de ácidos grasos omega-3 (salmón) (58).

El taponamiento se utiliza en el sangrado agudo, siendo preferible el uso de balones neumáticos que disminuyen el daño a la mucosa y minimizan el riesgo de resangrado al retirar el taponamiento (54).

La coagulación con láser se recomienda en episodios de sangrado moderado, y reduce las hemorragias tanto en frecuencia como en intensidad (59). Además causa menos daño a la mucosa nasal que la cauterización eléctrica o química, por lo que es preferible.

En caso de sangrado severo es efectiva la dermoplastia septal, que reduce la necesidad de transfusiones y mejora la calidad de vida (60), o el procedimiento de cierre nasal de Young, que consiste en el cierre de las fosas de manera que frena la epistaxis y mejora los niveles de hemoglobina, aunque con efectos secundarios debido a la respiración por la boca y alteraciones en el olfato y gusto (61).

La embolización arterial es efectiva sólo a corto plazo, ya que aumenta la recurrencia de sangrado al aumentar los vasos circundantes (62). Se reserva únicamente en casos de emergencia hasta el empleo de terapias más duraderas.

El uso de radiofrecuencia submucosa ha demostrado ser seguro y efectivo, aunque no hay estudios con su efecto a largo plazo (63).

En cuanto al tratamiento médico hay varias opciones médicas. Hay estudios que han demostrado eficacia y seguridad en la administración local de bevacizumab (64-68). Otros inhibidores de la angiogénesis utilizados son la talidomida (69, 70) y los betabloqueantes (30). Se han utilizado terapias hormonales, como anticonceptivos (71), tamoxifeno y raloxifeno (72, 73); antifibrinolíticos, como ácido tranexámico (74) y ácido aminocaproico (75), y antioxidantes, como N-acetilcisteína (22).

3.3.2.- TELANGIECTASIAS GASTROINTESTINALES

El manejo consiste en la detección temprana y tratamiento de la anemia ferropénica que se produce como consecuencia del sangrado crónico. Se recomienda el estudio anual de valores de hematocrito y hierro en sangre a partir de los 35 años (54). Si aparece una anemia desproporcionada a la severidad del sangrado nasal, está indicado el estudio mediante endoscopia directa. Dado que la presencia y número de telangiectasias en el estómago y duodeno predicen su presencia y número en el yeyuno (76), es suficiente la realización de esófago-gastroscoopia superior en la mayoría de los casos (54). La vídeo-capsulo-endoscopia se puede considerar como paso inicial cuando los resultados de la endoscopia no expliquen la severidad de la clínica o en pacientes con mayor número de lesiones (22), ya que proporciona mejor información del duodeno e intestino delgado (77). No está indicado realizar pruebas de cribado. La medición de sangre oculta en heces no es válida debido a la alta tasa de falsos positivos por sangre tragada de origen nasal (22). Sí está indicado el screening mediante colonoscopia en el subtipo JPHHT, debido al mayor riesgo de tumores malignos en colon. Se deben realizar colonoscopias a los 15-18 años, o 5 años antes de la edad de inicio en familiares, y repetirlas cada 2 años (78).

En algunos pacientes es suficiente el tratamiento con suplementos orales de hierro, y en casos más severos se recurre a preparados endovenosos. Aunque no hay estudios al respecto, se puede recurrir a la administración de eritropoyetina en combinación con hierro para intentar acelerar la recuperación de la anemia. Si es necesario se realizan transfusiones de sangre (54).

Al igual que para el tratamiento de la epistaxis, se han utilizado diferentes terapias para disminuir el sangrado crónico: ácido aminocaproico, combinación estrógenos/progesterona, danazol, tamoxifeno, talidomida, lenalidomida, interferón, sirolimus y bevacizumab. No hay suficiente evidencia para recomendar ningún tratamiento médico de primera línea, dado el potencial de efectos adversos, pero se puede recurrir a ellos cuando los suplementos de hierro no son suficientes para controlar la anemia (54). Se puede intentar cauterización con láser argón plasma, que ha demostrado ser más eficaz que el ND-YAG, de grandes telangiectasias por endoscopia cuando no se consigue controlar la anemia con aporte de suplementos de hierro, pero esta técnica de manera repetida no es efectiva (22). No hay evidencia en el tratamiento de las telangiectasias localizadas en el colon, por lo que los expertos recomiendan que sea un clínico con experiencia en HHT el que determine si tratarlas mediante cauterización o emboloterapia (54).

Tampoco hay evidencia en cuanto a los beneficios en los cambios de nutrición o estilos de vida, ni para el screening de *Helicobacter Pylori*. Se deben evitar anticoagulantes y fármacos que alteren la función plaquetaria. Sin embargo, cuando son necesarios, se ha visto que se toleran bien, sobre todo cuando se administran las dosis más bajas posibles (54).

3.3.3.- MALFORMACIONES PULMONARES

El riesgo de embolismo cerebral con origen en MAVp causa una gran morbi-mortalidad, por lo que está indicado el screening temprano para detectar y prevenir posibles complicaciones a todos los pacientes con HHT (54). La mortalidad de las MAVp sintomáticas y no tratadas oscila entre el 4 y 22%, pudiendo llegar al 40% en casos graves (79).

La primera prueba que se debe realizar es una ecocardiografía de contraste transtorácico (TTCE), ya que es una prueba sencilla, mínimamente invasiva y no expone a radiación. Consiste en inyectar solución salina agitada y visualizar las burbujas en las cavidades izquierdas del corazón. Así se divide la afectación en cuatro grados. El grado 0 (ausencia de burbujas) no requiere más estudios. El grado 1 (mínima opacidad del ventrículo izquierdo con aparición de menos de 20 burbujas) y el grado 2 (moderada opacidad) no se asocian con aumento de riesgo de complicaciones, y tampoco precisan otras pruebas. El grado 3 (opacidad intensa sin contorno del endocardio) y el grado 4 (completa opacificación con más de 100 burbujas y definición del endocardio) presentan un riesgo aumentado de isquemia cerebral o abscesos cerebrales, por lo que requieren seguimiento mediante TC torácico a bajas dosis (22, 80).

En niños de deben realizar otras pruebas no invasivas de cribado como la gasometría en decúbito y posteriormente en supino, gasometría respirando O₂ al 100% durante 20 minutos o pulsioximetría, ya que no se ha estudiado la aplicación de TTCE en esta población (81).

Se ha descrito una asociación entre la HHT2 y la hipertensión pulmonar primaria, por lo que se aconseja estudiar la presión pulmonar al realizar el ecocardiograma (81).

El tratamiento de elección es la embolización mediante transcaterismo, que debe realizarse en todas la MAVp mayores de 2-3mm (54). Sin embargo se ha demostrado que el riesgo de embolismo cerebral es independiente del tamaño de las MAVp y la embolización disminuye el riesgo de ictus (82), por lo que se deben tratar todas las MAVp cuando la embolización sea posible y segura, independientemente del tamaño. Previamente se realiza un angiograma pulmonar diagnóstico. Pueden utilizarse coils, balones inflables o tapones vasculares Amplatzer dentro de la arteria hasta el cese de flujo sanguíneo (22). El seguimiento se hace mediante TC a los 3-6 meses y a los 3 años (83). La cirugía se reserva para hemorragias tras ruptura de MAVp con riesgo de muerte, cuando la embolización no es posible. Consiste en resección o trasplante pulmonar en caso de afectación difusa (22).

Los cuidados y medidas preventivas que hay que tener en cuenta incluyen: profilaxis antibiótica previa a manipulaciones dentales o instrumentales, debido al riesgo de abscesos cerebrales; se debe tener especial precaución en la administración de medicaciones intravenosas para evitar entrada de aire, y se debe evitar la práctica de submarinismo (22).

En caso de embarazo o planificación del mismo, se debe realizar una exploración preventiva, ya que los cambios hormonales pueden producir clínica por aumento de las MAVp o sangrado (54).

3.3.4.- MALFORMACIONES EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

En las “Guías Internacionales para el Diagnóstico y Manejo de HHT” se recomienda el screening de todos los pacientes, incluidos niños menores de seis meses con diagnóstico confirmado o posible de HHT (54). Sin embargo se debe individualizar y discutir con cada paciente debido a varios motivos. Se ha visto que el riesgo de sangrado es bajo, incluso menor que en casos de MAVc esporádicas (84). Se deben sopesar los riesgos de las técnicas

diagnósticas (la angiografía cerebral y de la sedación en niños) sobre el beneficio que supone tratarlas (22).

Tanto en caso de screening como sospecha de afectación, la técnica indicada es angiorresonancia. Para confirmar el diagnóstico y planificar el tratamiento se requiere angiografía cerebral. Se recomienda derivar a los pacientes a un centro con experiencia en el manejo de estas lesiones. La mejor opción es la escisión microquirúrgica abierta. En caso de lesiones inoperables se puede optar a la radiocirugía estereotáctica, aunque la tasa de curación es mucho más baja y depende del tamaño de la MAVc (85). La embolización no suele ser efectiva, pero se puede utilizar como tratamiento coadyuvante (22, 86).

3.3.5.- MALFORMACIONES VASCULARES HEPÁTICAS

No está indicado el screening en pacientes asintomáticos ya que sólo el 10% de las MAVh son sintomáticas. Cuando aparecen, los síntomas no son graves ni requieren tratamiento urgente. Las pruebas diagnósticas se reservan para pacientes con 1 o 2 criterios de Curaçao, con el objetivo de confirmar el diagnóstico (22). La técnica de inicio es la ecografía Doppler (54, 87). Se puede realizar TC helicoidal o RM para valorar mejor las lesiones. No se debe biopsiar el hígado debido al alto riesgo de hemorragia (22).

La insuficiencia cardíaca se trata mediante la corrección de la anemia, restricción de sal y fluidos, diuréticos y betabloqueantes. La hipertensión portal se maneja al igual que en pacientes cirróticos, mediante restricción de sal y fluidos, diuréticos y paracentesis terapéutica con expansión de plasma con albúmina. El tratamiento definitivo es el trasplante hepático, que presenta una tasa de supervivencia del 80% a los 5 y 10 años (88). Está indicado en casos de fallo cardíaco e hipertensión portal intratables y necrosis isquémica biliar (54). La embolización de la arteria hepática mejora la insuficiencia cardíaca y la hipertensión portal, pero presenta una alta tasa de complicaciones (89, 90), por lo que se reserva para casos intratables no candidatos a trasplante. Se está estudiando el uso de bevacizumab sistémico con buena respuesta, pero no exento de efectos secundarios (64).

3.4.- PRONÓSTICO

Como se ha comentado, las manifestaciones de la HHT no están presentes en el nacimiento, sino que se desarrollan y empeoran con la edad (8, 25). Aunque las lesiones cutáneas pueden regresar, lo más frecuente es que los pacientes refieran que aumentan con el tiempo. Se cree que el desarrollo completo de las MAVc ocurre en la infancia (91), y, en la mayoría de los individuos, las MAVp en la pubertad (57).

Al igual que las telangiectasias, los sangrados también empeoran con la edad, tanto el de origen digestivo (32), como las epistaxis (19, 20).

En cuanto a la esperanza de vida, se ha encontrado un aumento de la mortalidad debido a HHT en pacientes en los que la enfermedad se ha diagnosticado antes de los 60 años (7). Otro estudio encontró una esperanza de vida media 6,8 años menor para los pacientes con HHT (92). Estudios más recientes indican que la esperanza de vida es menor en pacientes con HHT a los que no se les ha realizado screening ni tratamiento de las complicaciones (93), pero en aquellos a los que se les sigue en un centro de referencia para HHT presentan excelentes tasas de supervivencia a los 5 y 10 años (94).

Las causas de mortalidad temprana son sangrado gastrointestinal (7, 94) y MAV, sobre todo MAVc en adultos jóvenes y niños (47, 91), y complicaciones en el embarazo (41).

4.- FISIOPATOLOGÍA

La HHT es una displasia vascular en la que se encuentran dos tipos de alteraciones responsables de las manifestaciones clínicas: telangiectasias y malformaciones arteriovenosas (2). Todavía no está claro el origen patogénico de la enfermedad, pero se sabe que las mutaciones encontradas en los genes de estos pacientes están implicadas en el proceso de angiogénesis.

4.1.- GENÉTICA

La enfermedad de Rendu-Osler tiene un patrón de herencia autosómico dominante, de manera que cada persona afectada tiene un 50% de probabilidad de transmitir la enfermedad (2). Se manifiesta de forma heterocigota para el gen afectado. Estudios en familias con consanguinidad apoyan la idea de que la herencia homocigota es letal (95, 96), incluso para la transmisión de dos mutaciones distintas (97).

4.1.1.- GENES IMPLICADOS

Hasta la fecha se han identificado 4 genes cuyas mutaciones causan distintos tipos de HHT:

- **HHT1:** *ENG*, cromosoma 9q34.11. (98) (OMIM 187300).
- **HHT2:** *ACVRL1/ALK1*, cromosoma 12q13.13. (99) (OMIM 600376).
- **JP/HHT:** *Smad4*, cromosoma 18q21. Causa un síndrome combinado Poliposis juvenil/HHT (100) (OMIM 175050).
- **HHT 5:** *BMP9 o GDF2*, cromosoma 10q11.22. (101) (OMIM 615506).

Se han identificado dos locus adicionales que causan otros dos tipos de HHT, pero todavía no se ha conseguido identificar el gen:

- **HHT3:** cromosoma 5q31.3q32 (102) (OMIM 601101).
- **HHT4:** cromosoma 7p14 (103) (OMIM 610655).

Tabla 2. Tipos de HHT y genes asociados

Tipo HHT	Gen	Cromosoma	OMIM
HHT1	<i>Endogлина (ENG)</i>	9q34.11	187300
HHT2	<i>Activin like kinasa tipo1 (ALK1)</i>	12q13.13	600376
JP/HHT	<i>Smad4</i>	18q21	175050
HHT5	<i>BMP9 o GDF2</i>	10q.11.22	615506
HHT3		5q31.3q32	601101
HHT4		7p14	610655

Hasta un 85% de las mutaciones se detectan en los genes *ENG* y *ALK1* (104), en los cuales se han descrito más de 900 mutaciones, 525 para *ENG* (105) y 435 para *ALK1* (106). Las más frecuentes para *ALK1* son mutaciones de cambio de sentido. Para *ENG* las mutaciones más frecuentes son deleciones y cambios de sentido, en proporción similar. Estas mutaciones se han identificado en todos los exones de ambos genes. Aunque menos frecuente, se ha visto una mayor proporción de mutaciones sin sentido (frameshift) o stop codon en *ENG* que *ALK1* (16).

No hay zonas de mutación común en ningún gen, y las mutaciones se han observado a lo largo de todas las regiones codificadoras. Algunas mutaciones en *ENG* se han identificado en la región extracelular de la proteína, la parte más larga (107). El 6-10% de todas las mutaciones en

ENG y *ALK1* corresponden a grandes deleciones o duplicaciones de uno o más genes (108). Son raras las mutaciones de novo y el mosaicismo, pero se ha publicado algún caso (109, 110).

Aproximadamente un 2% de los casos se deben a mutación en el gen *Smad4* (56). Se han descrito cerca de 100 mutaciones con cambio de sentido, inserciones o deleciones (frameshift), sitio unión (splice site) y grandes deleciones (111). Mutaciones en *Smad4* son idénticas tanto en pacientes afectados sólo por Síndrome de Poliposis Juvenil aislado, como asociado a HHT (112), de manera que todos los pacientes con mutación en *Smad4* se deben considerar en riesgo para ambas características, JP Y JP/HHT.

Hasta en el 15% de los pacientes en los que se sospecha que tienen la enfermedad no se encuentra ninguna mutación en *ENG*, *ALK1* o *Smad4* (104).

Como se ha comentado más arriba, se han identificado dos locus asociados a HHT en el cromosoma 5q31 (102) y en el cromosoma 7p14 (103), pero se sigue sin conocer los genes.

Hay publicados tres casos con sospecha de enfermedad y test genético negativo para *ENG*, *ALK1* y *Smad4*, en los que se han detectado mutaciones de cambio de sentido en el gen *BMP9* (o *GDF2*) del cromosoma 10q11. Se cree que la afectación de este gen corresponde a menos del 1% de las mutaciones (101). Se ha encontrado una mutación sin sentido en el gen *BMPR2* en un paciente con signos de HHT e hipertensión pulmonar arterial (113).

El mecanismo por el que se produce la enfermedad es haploinsuficiencia, es decir, la mayoría de las mutaciones dan lugar a transcripciones o proteínas inestables que no alcanzan la superficie de membrana, por lo que la cantidad de moléculas de *endogлина* o *ALK1* normofuncionantes es menor de la necesaria (107).

4.1.2.-CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO

La HHT tiene una significativa variabilidad fenotípica. El número y localización de telangiectasias y MAV varían ampliamente entre individuos, incluso dentro de la misma familia, tanto en la edad de inicio, localización de las lesiones y severidad de las complicaciones.

Las características clásicas de la HHT, telangiectasias en localizaciones características (labios, boca, manos y mucosa intestinal), epistaxis y MAV en pulmón, cerebro e hígado se

encuentran en todos los subtipos de la enfermedad: HHT1, HHT2 y JP/HHT. Sin embargo, la tasa de malformaciones arteriovenosas en órganos sólidos varía en función del subtipo, de manera que las MAV pulmonares y cerebrales son más frecuentes en pacientes con HHT1 que HHT2, y la afectación hepática se encuentra más en HHT2 (18). La afectación de órganos sólidos es menos conocida en JP/HHT, pero se ha visto que no es menor que HHT1 y HHT2 (112).

Una manifestación rara es la hipertensión arterial pulmonar, descrita más frecuentemente para HHT2, pero también en HHT1 (114). Se ha descrito el caso de un paciente con alta sospecha de HHT e hipertensión arterial pulmonar portador de una mutación por delección en *BMPR2* (113).

El fenotipo asociado a mutación en el gen *GDF2* está mal definido, ya que solo se han encontrado tres casos. Estos presentaban epistaxis, telangiectasias e historia familiar de síntomas asociados con HHT. En uno de los casos las telangiectasias eran de mayor tamaño que las típicas del HHT. También presentaba lesiones hepáticas sugestivas de HHT, pero estaba diagnosticado de síndrome hepatopulmonar, de manera que la causa de las lesiones hepáticas no estaba clara. En otro paciente las telangiectasias eran más numerosas y no estaban limitadas a manos, boca y cara como las típicas de HHT (101).

La variabilidad genética no explica la variabilidad clínica que se encuentra en los síntomas clínicos y manifestaciones que se ven habitualmente entre pacientes de la misma familia (104). Esta característica sugiere el efecto de modificadores genéticos en el fenotipo de HHT. Se han identificado dos genes, *PTPN14* Y *ADAM17*, que actúan como modificadores en la angiogénesis de HHT. *PTNP14* influye en la severidad clínica al estar asociado al desarrollo de MAV pulmonares (115). *ADAM17* se ha asociado a la presencia de MAV pulmonares en HHT1, pero no en HHT2, y puede potenciar una enfermedad vascular regulada por $TGF\beta$ (116).

4.2.- HISTOLOGÍA VASCULAR

Hay tres tipos de vasos sanguíneos: arterias, capilares y venas, con diferencias en su estructura y función.

4.2.1.- ARTERIAS

La organización básica de la pared de todas las arterias es similar en cuanto se pueden distinguir tres capas concéntricas (117):

- **Túnica íntima:** es una capa interna que consiste en un tubo de células endoteliales con su eje mayor orientado longitudinalmente.
- **Túnica media:** es la capa intermedia, compuesta principalmente por células musculares lisas en disposición circular.
- **Túnica adventicia:** es la capa externa, formada por fibroblastos y fibras colágenas asociadas dispuestas en su mayor parte longitudinalmente.

Entre la túnica íntima y la túnica media se encuentra la lámina elástica interna. En muchas arterias se puede distinguir una lámina más fina llamada elástica externa entre la túnica media y la adventicia.

Desde las arterias más grandes hasta los capilares existe una continua gradación en cuanto al diámetro y las características de la pared vascular, de manera que se pueden clasificar en arterias elásticas o conductoras, arterias musculares o de distribución y arteriolas.

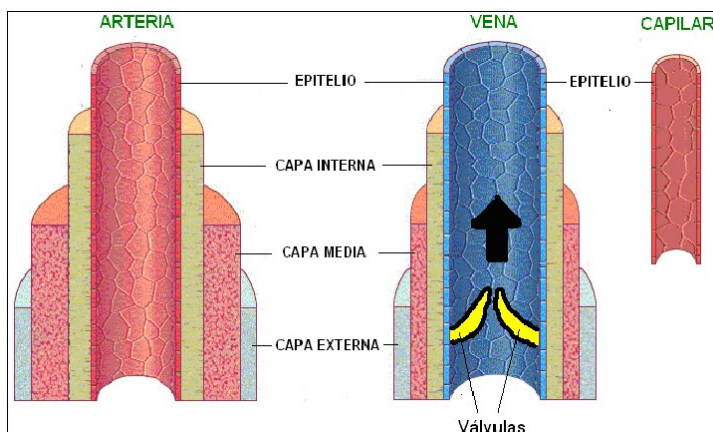


Figura 2. Estructura vascular
(Fuente:
<http://hnnbiol.blogspot.com.es/2008/01/sistema-cardiovascular.html>)

4.2.2.- CAPILARES

En las ramas terminales de las arteriolas hay una región transicional en la que escasas células musculares lisas siguen rodeando el tubo endotelial. Al final los vasos se convierten en ramas pequeñas de paredes finas, tubos de diámetro uniforme revestidos de endotelio que se anastomosan y dan lugar a redes capilares amplias que se encuentran en los tejidos de todo el organismo.

La pared capilar está formada por células endoteliales extremadamente aplanadas cuya lámina basal se apoya sobre una red escasa de fibras reticulares. Por fuera se encuentran una células llamadas pericitos, que tienen unos procesos primarios largos dispuestos longitudinalmente a lo largo de la pared capilar y otros procesos secundarios que se extienden desde los procesos primarios y que se encuentran circunferencialmente alrededor del vaso (117).

4.2.3.- VENAS

Las venas son las encargadas de transportar la sangre desde los capilares hasta el corazón. Según progresan van aumentando de diámetro y su pared se va haciendo más gruesa. A diferencia de las arterias poseen paredes más finas, más flexibles y menos elásticas. Son más numerosas que las arterias y su calibre es mucho mayor.

Al igual que en las arterias se distinguen tres capas en la pared de la vena: túnica íntima, túnica media y túnica adventicia, aunque no tan delimitados. Los componentes elástico y muscular no están tan bien desarrollados en las venas como en las arterias, mientras que el componente de tejido conectivo es mucho más prominente (117).

4.2.4.- REMODELAMIENTO VASCULAR

El remodelamiento vascular es un proceso fisiológico que consiste en cambios en la pared de los vasos como respuesta de adaptación ante determinados estímulos, como hipertensión, inflamación o como mecanismo de reparación, de manera que varía la relación entre el espesor de la pared y el diámetro de la luz vascular. Estos cambios se producen principalmente a expensas de las células musculares lisas de la capa media.

Hay dos tipos de remodelamiento: externo, cuando se produce aumento de la luz del vaso, o interno, si ésta disminuye. En función de la variación de la pared vascular se distingue entre remodelamiento hipertrófico, si se produce un crecimiento de la pared, eutrófico, si ésta no varía y si disminuye hipotrófico.

Distintos factores están implicados en el remodelado vascular: presión arterial, actividad nerviosa simpática, factores genéticos, factores humorales (angiotensina, aldosterona, endotelinas, TGF- β , prostaglandinas, óxido nítrico...) (118).

4.3.- CAMBIOS VASCULARES EN LA HHT

4.3.1.- TELANGIECTASIAS

Las telangiectasias son dilataciones focales localizadas en las vénulas postcapilares, conectadas directamente con las arteriolas, con ausencia de capilares. Estas malformaciones se localizan en piel y mucosas y se encuentran en casi todos los pacientes con HHT (2).

El cambio vascular inicial que se produce consiste en la dilatación de vénulas postcapilares, con aumento tanto del diámetro de la luz como de la pared vascular. A su vez, al aumentar de tamaño, las vénulas conectan con las arteriolas también agrandadas, a través de segmentos capilares, que al final desaparecen, dando lugar a una comunicación directa entre vénulas y arteriolas. Se produce una desaparición de las fibras elásticas al final de la arteriola, en la conexión arteriola-vénula e infiltración linfocítica perivascular con hipertrofia de las capas de músculo liso. Las fibras de estrés de los pericitos se vuelven más prominentes. Estas fibras no están bien desarrolladas en la vénulas postcapilares normales, y se piensa que los pericitos se hipertrofian para servir de soporte a la pared de las vénulas postcapilares agrandadas (119).

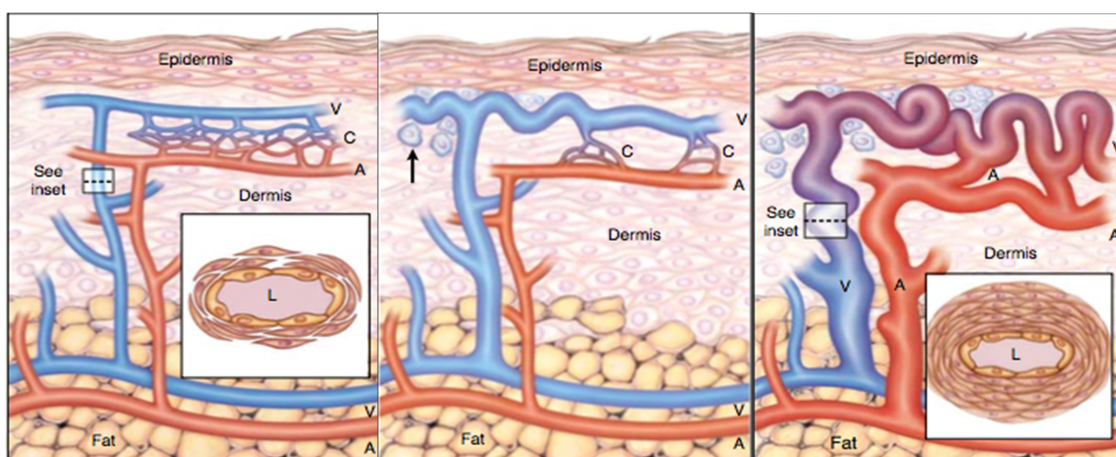


Figura 3. Formación de telangiectasias en HHT (Fuente: Guttmacher, A.E. et al.)

Los cambios iniciales comienzan en la dermis papilar. Al producirse la dilatación y elongación, las vénulas anormales se vuelven abigarradas y ocupan el resto de la dermis. No se producen cambios en las propias células (119).

Aparte de en la piel y mucosas, también se han encontrado telangiectasias en otros órganos, como los pulmones, en los que se sospecha pueden causar cortocircuito derecha-izquierda de bajo grado (79, 120).

4.3.2.- MALFORMACIONES ARTERIOVENOSAS

Las malformaciones arteriovenosas aparecen en algunas formas de la enfermedad. Afectan principalmente a pulmón, cerebro e hígado. Son conexiones directas entre arterias y venas, pero de mayor tamaño que las telangiectasias (2). Se cree que las MAV pueden originarse a partir de lesiones más pequeñas como consecuencia de un remodelamiento vascular progresivo (119).

Hay una relación entre el grosor de la pared y la luz en los vasos normales que soportan presión arterial, para minimizar el estrés que sufre la pared, y se ha visto que las venas sufren cambios estructurales adaptativos incrementando el grosor de la pared ante aumentos de presión (121). Sin embargo en la HHT no se observan estos cambios hacia la arterialización vascular tras el establecimiento de MAV (57).

Los vasos de las MAV y sus venas de drenaje se caracterizan por una dilatación con paredes de varios grados de calibre incluso sobre segmentos cortos y desorganizados en la adventicia. Hay un adelgazamiento medio en las paredes, con áreas de engrosamiento focal por la presencia de abundante tejido elástico y acúmulo variable de células musculares lisas (122). De este modo, a pesar de la presión de perfusión arterial, los vasos inmediatamente por detrás de las MAV conservan el tipo de estructuras venosas (57).

4.4.- BASES MOLECULARES

Todos los genes implicados en HHT codifican proteínas pertenecientes a la superfamilia TGF β , que regula múltiples procesos celulares, tanto durante el desarrollo como en el organismo adulto, e incluyen proliferación celular, diferenciación, adhesión, migración, producción de la matriz extracelular y apoptosis. De las cinco isoformas descritas de TGF β , tres de ellas β 1, β 2 y β 3 se encuentran en mamíferos (123).

4.4.1.-ANGIOGÉNESIS

Hay dos procesos implicados en la formación de los vasos sanguíneos la vasculogénesis y la angiogénesis. La vasculogénesis es la formación de vasos nuevos a partir de precursores mesodérmicos, los angioblastos, que ocurre durante el periodo embrionario, pero también el periodo postnatal.

La angiogénesis es un proceso fisiológico por el que se forman vasos nuevos a partir de ramificaciones de otros preexistentes. Este proceso es necesario para el mantenimiento de la integridad funcional y estructural del organismo, y tiene lugar durante los fenómenos de remodelación, regeneración, reparación y mantenimiento tisular, así como en las distintas fases de la reproducción (ciclo menstrual, implantación y placentación). También está implicada en la patogenia de patologías como retinopatías proliferativas, enfermedades inflamatorias crónicas autoinmunes, trastornos vasculares y procesos neoplásicos. El proceso de angiogénesis consta de dos fases, una primera de activación y otra de resolución. En la primera fase se producen factores proangiogénicos ante determinados estímulos como la hipoxia, heridas, procesos inflamatorios o tumorales, que producen un aumento de la permeabilidad vascular y extravasación de fibrina, se activan proteasas que degradan la membrana basal endotelial, favoreciendo la proliferación y migración celular por fuera de la pared capilar de las células endoteliales para formar nuevos vasos. Después se produce la formación del lumen vascular y anastomosis entre capilares. En la segunda fase, de resolución, se produce la estabilización de los nuevos vasos formados, mediante inhibición de la proliferación y migración, reconstitución de la membrana basal, reclutamiento de pericitos y células del músculo liso vascular y maduración de los complejos de unión. El VEGF está implicado en la fase de activación, y TGF β , PDGF y angiopoietina-1 son esenciales en la fase de estabilización (124-126).

En condiciones normales debe existir un equilibrio entre factores estimuladores e inhibidores, que depende de varios factores, entre ellos el TGF β , de manera que cuando este se rompe se produce un proceso incontrolado de angiogénesis que da lugar a una proliferación vascular patológica (124-126).

Es lógico pensar que haya diferencias entre tejidos en los mediadores y en las cascadas de señalización molecular, con vías específicas y otras comunes, así como en las circunstancias que puedan desencadenar un proceso de angiogénesis patológica, y es en este sentido donde se están enfocando las últimas investigaciones en la fisiopatología de la HHT.

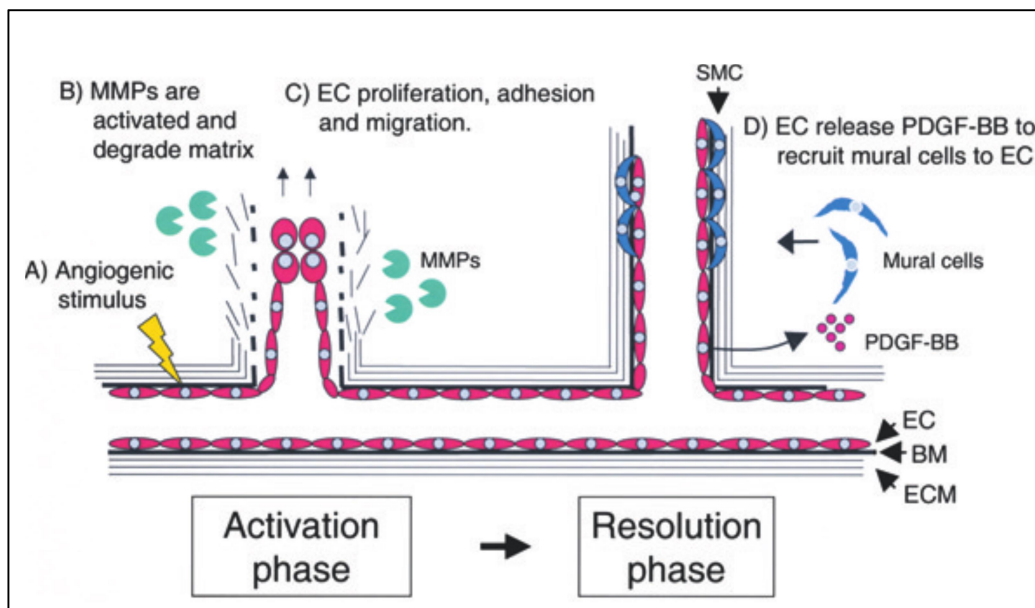


Figura 4. Fases de la angiogénesis (Fuente: Goumans M. J. et al)

4.4.2.- SEÑALIZACIÓN TGF β

TGF β actúa a través de un complejo receptor formado por dos receptores, tipo I (RI) y tipo II (RII), acompañados de un correceptor que, según el tipo celular puede ser endoglina o betaglicano (127). Ambos receptores, tipo I y II, presentan tres dominios: uno extracelular, que se une al ligando, una región transmembrana y otro dominio citoplasmático con actividad quinasa de residuos de serina y treonina. TGF β primero se une a RII con alta afinidad. Este complejo TGF β /RII recluta RI y lo activa mediante fosforilación (128). RI fosforilado activa una cascada de efectores intracelulares a los que pertenecen la familia de proteínas Smad.

Hay tres tipos diferentes de Smad: dependientes de receptor (RSmad), cooperadoras (Co-Smad) e inhibitoria (I-Smad) (128, 129). RI al unirse a R-Smad (Smad-1, Smad-2, Smad-3, Smad-5 y Smad-8) se activa mediante fosforilación, de manera que R-Smad activado se une a Co-Smad (Smad-4). Este complejo R-Smad/Co-Smad se trasloca al núcleo, donde actúa como coactivador modulando la expresión de genes diana. I-Smads (Smad-6 y Smad-7) inhiben la fosforilación de R-Smad por un mecanismo de competición (130) que puede ser por el reclutamiento de ubiquitin ligasas (131) o reclutando fosfatasa que inactivan RI (132).

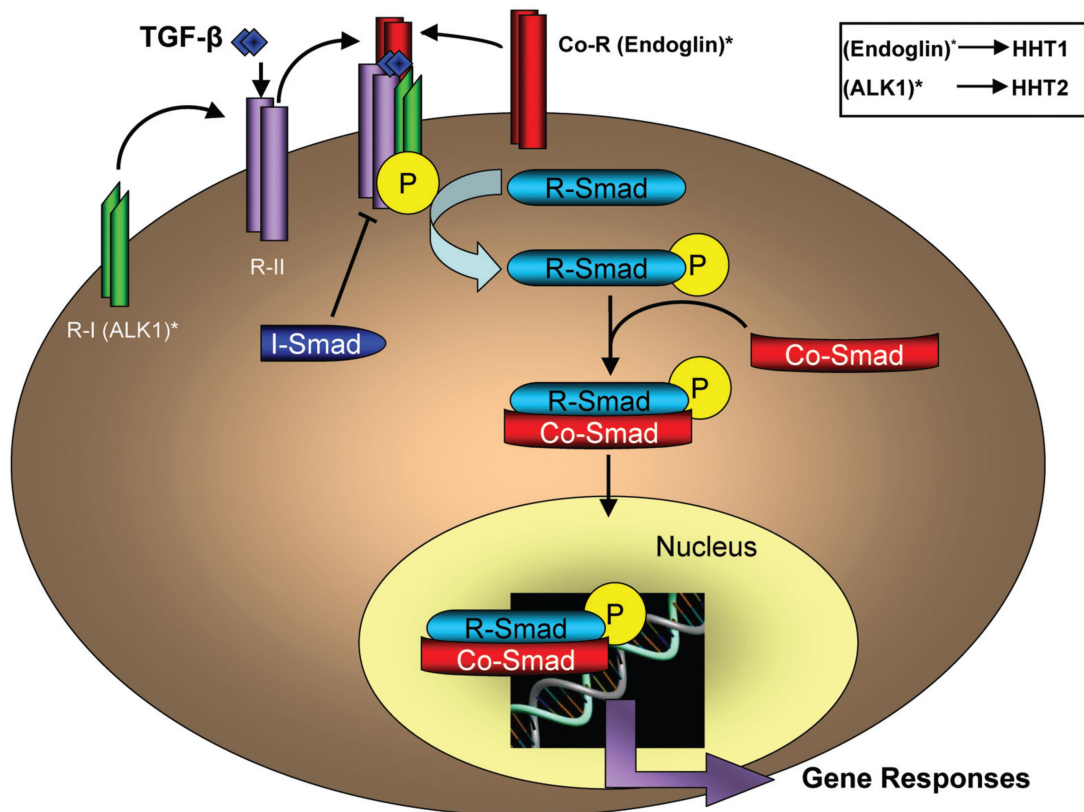


Figura 5. Cascada de señalización de TGFβ (Fuente: Fernández-L A. et al)

Los genes *Smad-4* y *BMPR2*, mutados en algunas tipos de HHT, se expresan en un amplio rango de tipos celulares, incluidas las células endoteliales. *ENG* y *ALK-1* se expresan prácticamente sólo en el endotelio. Hay dos tipos de RI en las células endoteliales: *ALK5*, que se expresa en todas las células, y *ALK1*, que es específica del endotelio. *ALK1* señala vía *Smad-1* y *Smad-5* e induce procesos de migración y proliferación celular. *ALK5* lo hace vía *Smad-2* y *Smad-3* e inhibe estos efectos y estimula la síntesis de la matriz extracelular (126). Endoglina puede estimular la vía de señalización de *ALK1* o inhibir *ALK5* (133). Estas acciones opuestas son la base del equilibrio del mecanismo de angiogénesis controlado mediante TGFβ, de manera que bajos niveles de TGFβ estimulan la proliferación y migración celular por la vía *ALK1/Smad1/Smad5*, mientras que altos niveles de TGFβ inhiben estas respuestas vía *ALK5/Smad2/Smad3* (134).

4.4.3.- GENERACIÓN VASOS ANORMALES EN HHT

Los genes mutados en la HHT que codifican para las proteínas *endoglin*, *ALK-1* y *Smad 4* son las responsables de las características de la enfermedad, basado en un modelo de haploinsuficiencia que, como se ha comentado más arriba, consiste en que el único alelo funcionante, es incapaz de proporcionar suficiente cantidad de proteína para que resulte una función normal.

No se conoce el mecanismo por el que estas mutaciones dan lugar al desarrollo de las malformaciones típicas de la HHT. La gran mayoría de los vasos parecen desarrollar una función normal. Se ha visto que un mismo paciente con HHT1 expresa la mitad de cantidad de endoglin en MAVs que en sus células endoteliales, por lo que no se puede atribuir la formación de telangiectasias y MAV a un déficit de endoglin local como única causa (135, 136).

Se están utilizando modelos animales para estudiar los mecanismos por los cuales las mutaciones en los genes *ENG* y *ALK1* dan lugar a una formación vascular anormal, y se ha visto que mutaciones homocigotas para los genes *ENG* y *ALK1* en ratones son letales intraútero (137). En cambio ratones con genotipo heterocigoto desarrollan características variables, pero específicas de la HHT: epistaxis, telangiectasias, vasos dilatados y MAVs (137-139). Técnicas de supresión de alelos para *ALK1* en ratones dan lugar a malformaciones tipo HHT de manera predecible y consistente (140-142).

Las MAV se forman tras la activación de células endoteliales quiescentes, como proceso de reparación de heridas y/o angiogénesis con una excesiva proliferación de células endoteliales y brotes vasculares, como se ha visto que ocurre en ratones heterocigotos tanto para *ENG* como *ALK1* (140, 141). Las mutaciones de HHT afectan al reclutamiento de células murales en los vasos, debido a una disminución en la secreción endotelial de TGF- β 1 y/o en la respuesta inducida por la cascada de señalización (143). La especificidad de cada lecho vascular de la formación de vasos en HHT puede reflejar diferentes niveles de expresión basal de *endoglin* y *ALK-1* (144).

Las últimas investigaciones sugieren que las mutaciones en HHT alteran algunas fases de la angiogénesis, con efectos específicos en la estabilidad de los nuevos brotes vasculares formados. Durante la angiogénesis breves periodos de activación celular endotelial, proliferación y migración están coordinadas con la separación controlada de células murales

circundantes (pericitos y células de músculo liso), remodelamiento proteolítico de la membrana basal y matriz extracelular y expresión de factores de supervivencia celular endotelial (57). Factores proangiogénicos como VEGF/VEGF-A regulan subpoblaciones definidas de células endoteliales en el brote angiogénico, independientemente de la migración endotelial controlada en células tip especializadas, y proliferación en el tallo (145). Las células murales son reclutadas y estabilizan los vasos emergentes (146). TGF- β está fuertemente implicado en este proceso de estabilización (147).

En el caso de las MAVp, la alteración en la señalización de la cascada TGF- β puede ocurrir durante el desarrollo vascular en la embriogénesis que, asociado al efecto de la haploinsuficiencia de *endoglin* da lugar a un ensanchamiento venular, con retraso en el remodelado vascular capilar, aumento en la proliferación de células endoteliales y también un aumento en el número de capas de músculo liso como adaptación al aumento de flujo por estos vasos (121, 144).

5.- EL OJO EN LA HHT

La afectación ocular en la HHT se incluye en el cuadro clínico desde las primeras publicaciones acerca de la enfermedad. La afectación más frecuente es la presencia de telangiectasias en la conjuntiva, ya descritas por Chauffard (148) en 1896 y Weber (1) en 1907. La afectación intraocular es más rara, y en varios casos de los descritos en pacientes con alteraciones retinianas, estas no corresponden a malformaciones asociadas a HHT per se.

Es raro que la HHT debute con manifestaciones oftalmológicas, pero determinados pacientes con cuadros leves de la enfermedad y sin diagnosticar, han acudido al oftalmólogo como primera consulta por telangiectasias conjuntivales (149), o sangrados de la conjuntiva (150, 151), e incluso por complicaciones, como oclusión de rama venosa retiniana (152).

5.1.- ANATOMÍA DEL OJO

Los globos oculares se encuentran dentro de las órbitas, dos cavidades óseas delimitadas por los párpados en su cara anterior, cuya función es la de protección del globo. Dado que en la enfermedad que nos ocupa, la HHT, la afectación es de tipo vascular, haremos un breve repaso de la anatomía del globo y sus anejos, detallando su vascularización (153).

5.1.1.- CAVIDAD ORBITARIA, PÁRPADOS Y ANEJOS

La órbita es la cavidad ósea que contiene los globos oculares y sus anejos: músculos extraoculares, glándula lagrimal, pares craneales y ganglio ciliar. Todas estas estructuras se soportan mediante la grasa periorbitaria, tejido conjuntivo y fascias que forman una envoltura protectora de todo el conjunto.

5.1.1.1.- Párpados

La parte anterior de la órbita lo constituyen los párpados, elementos que actúan de protección del globo ocular. Están formados por varias estructuras, de fuera hacia adentro:

- Piel: es la más fina del cuerpo, contiene cabellos finos, glándulas sebáceas y glándulas sudoríparas. Por debajo tiene un tejido conectivo subcutáneo laxo que no contiene grasa.

- Músculo orbicular: es un músculo estriado de fibras cortas dispuestas concéntricamente alrededor de la hendidura palpebral. Se divide en tres partes orbitaria, palpebral y tarsal.

- Septum orbitario: es una delgada lámina de tejido conectivo que rodea la pared anterior de la órbita como una extensión del periostio hacia la aponeurosis del músculo elevador en el párpado superior y los músculos retractores en párpado inferior.

- Músculo elevador del párpado: se origina en el vértice de la órbita y se dirige anteriormente hacia el párpado, donde se transforma en el ligamento de Whitnall y cambia de dirección en sentido más vertical, de manera que se divide anteriormente en la aponeurosis y posteriormente en el músculo tarso superior (músculo de Müller).

- Músculo de Müller: es un músculo liso de innervación simpática que se origina en la superficie inferior del músculo elevador del párpado superior. Un músculo similar se origina en la cabeza capsulopalpebral del recto inferior en el párpado inferior. El músculo de Müller se une al borde superior del tarso superior y a la conjuntiva del fondo de saco superior. El músculo capsulopalpebral, que es mucho menor que el músculo de Müller, se une al borde inferior del tarso inferior.

- Placas tarsales: están formadas por tejido conectivo denso, unidas al borde de la órbita por los ligamentos palpebrales medial y lateral. Contiene la glándulas sebáceas de Meibomio, orientadas verticalmente en hileras paralelas a través del tarso.

El borde palpebral contiene varios límites anatómicos importantes: la línea gris o surco intermarginal, que corresponde histológicamente a la porción más superficial del músculo orbicular, músculo de Riolo, y al plano avascular del párpado. Por delante de esta línea se originan las pestañas y detrás las aberturas de las glándulas tarsales de Meibomio, inmediatamente anteriores a la unión mucocutánea.

5.1.1.2.- Conjuntiva

Es una membrana mucosa formada por epitelio escamoso no queratinizado con numerosas células caliciformes y una sustancia propia delgada y muy vascularizada que contiene vasos linfáticos, células plasmáticas, macrófagos y mastocitos. Una capa linfática se extiende desde la conjuntiva bulbar hasta los pliegues subtarsales de los párpados. Se puede dividir en tres zonas geográficas:

- conjuntiva palpebral: comienza en la unión mucocutánea del párpado y recubre su superficie interna. Esta parte se adhiere firmemente al tarso.

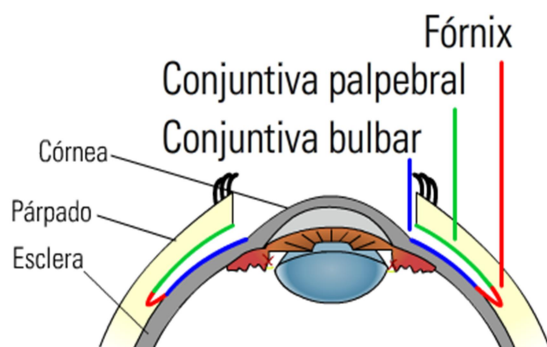


Figura 6. Anatomía de la conjuntiva
(Fuente: <http://www.saludvisual.info/anatomia-y-fisiologia/anexos-oculares>)

- conjuntiva de los fondos de saco: situada en los fondos de saco, se hace redundante y se mueve libremente. En esta zona se entremezcla con elementos fibrosos de la aponeurosis del elevador y del músculo de Müller en el párpado superior. En el párpado inferior, expansiones fibrosas de la vaina del músculo recto inferior se fusionan con el músculo tarsal inferior, el equivalente al músculo de Müller.

- conjuntiva bulbar: es la que recubre la capa externa del globo. Se mueve libremente, pero se fusiona con la cápsula de Tenon y se inserta en el limbo.

5.1.1.2.- Estructuras accesorias palpebrales

La carúncula es una pequeña estructura carnosa ovoidea unida al borde inferomedial del pliegue semilunar. Es un fragmento de piel modificada que contiene glándulas sebáceas y cabellos finos e incoloros. La superficie está recubierta por epitelio escamoso estratificado no queratinizado.

El pliegue semilunar es un pliegue estrecho y muy vascularizado de la conjuntiva que está localizado lateral y parcialmente por debajo de la carúncula. Su borde lateral es libre y está separado de la conjuntiva bulbar, a la que recuerda histológicamente. El epitelio es rico en células caliciformes. El estroma contiene grasa y algo de músculo liso.

5.1.1.4.- Glándula lagrimal y sistema excretor

La glándula lagrimal principal se localiza en una depresión ósea situada lateral en el techo de la órbita, en la parte orbitaria del hueso frontal. Se divide en dos partes, palpebral y orbitaria, por una prolongación lateral de la aponeurosis del músculo elevador. Está separada de la órbita por tejido fibroadiposo. Un número variable de conductos excretores de pared fina, vasos sanguíneos, linfáticos y nervios pasan desde la glándula orbitaria principal hacia la palpebral. Los conductos excretores se continúan hacia abajo para drenar hacia el fondo de saco conjuntival, aproximadamente a 5 mm por encima del borde superior del tarso superior. Está irrigada por la arteria lagrimal. Las glándulas lagrimales accesorias de Krause y de Wolfring se localizan en los bordes palpebrales proximales o en los fondos de saco.

El sistema de drenaje lagrimal se compone por los puntos lagrimales, situados en el borde nasal extremo del párpado inferior que conducen a los canaliculos lagrimales para llegar al saco lagrimal, que se continua con el conducto nasolagrimal, que desemboca en la nariz. Los puntos lagrimales y los canaliculos están tapizados por epitelio escamoso estratificado no queratinizado. Cerca del saco lagrimal el epitelio pasa a estar formado por dos capas: una capa columnar superficial y una capa profunda de células aplanadas. Hay células caliciformes, y a veces, pestañas. En los canaliculos la sustancia propia está formada por tejido colágeno y fibras elásticas. La pared del saco lagrimal es similar al tejido adenoideo, y tiene un rico plexo venoso y numerosas fibras elásticas.

5.1.1.5.- Cápsula de Tenon

Es una cubierta de tejido conectivo elástico que se fusiona posteriormente con la vaina del nervio óptico y anteriormente con una fina capa de tejido llamada tabique intermuscular, formando así una cavidad dentro de la que se mueve el globo ocular, de manera que ayuda a sostener el globo dentro de la órbita y estabiliza la posición de los músculos durante los movimientos del ojo. Está formada por fibras de colágeno dispuestas de manera compacta y algunos fibroblastos. Por su parte anterior se fusiona con la conjuntiva, por detrás de la unión corneoescleral.

5.1.1.6.- Músculos extraoculares

Son 7 los músculos encargados de los movimientos del globo ocular: recto medial, recto lateral, recto superior, recto inferior, oblicuo superior, oblicuo inferior y elevador del párpado superior. Los cuatro músculos rectos se originan en el anillo de Zinn, en el vértice orbitario y se insertan anteriormente en el globo ocular. El músculo oblicuo superior se origina en el periostio

del hueso del esfenoides para insertarse en la esclerótica superior, debajo del recto superior y el oblicuo inferior tiene su origen en la placa orbitaria del hueso maxilar, en el ángulo anteromedial del suelo de la órbita, cerca de la fosa lagrimal, y se inserta en el cuadrante temporal inferior de la esclerótica.

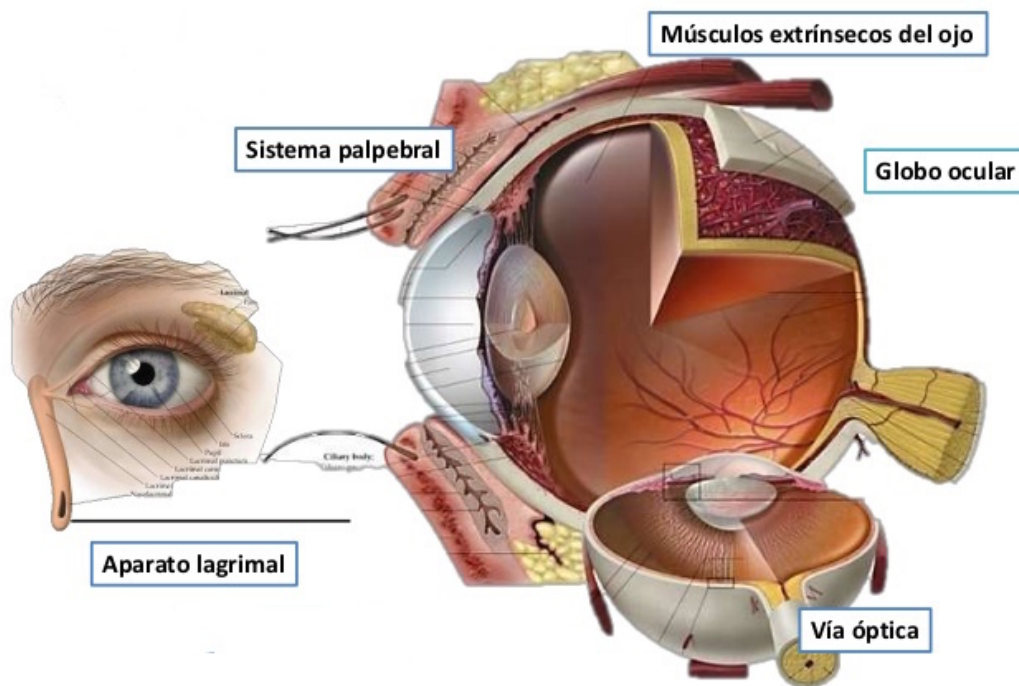


Figura 7. Anatomía del globo y anejos (Fuente: <http://es.slideshare.net/AnikaVillaverde/anatomia-del-ojo-45639417>)

5.1.2.- GLOBO OCULAR

El ojo se puede dividir en tres capas anatómicas concéntricas:

5.1.2.1.- Capa externa

Está formada por delante por la córnea transparente y por detrás por la esclerótica opaca de color blanco. Tiene función protectora y contribuye a la capacidad de enfoque del ojo.

- La córnea ocupa el centro del polo anterior del globo ocular, tiene forma de casquete esférico cóncavo-convexo y es el principal elemento refractivo del ojo. Es una estructura totalmente transparente, debido a que las fibras de colágeno que la componen adoptan una

distribución regular. Está formada por 5 capas: epitelio y su membrana basal, membrana de Bowman, estroma, membrana de Descemet y endotelio. Es avascular, por lo que su metabolismo depende de la difusión de metabolitos desde el humor acuoso en su porción posterior, de la película lagrimal en su porción anterior, y de los vasos sanguíneos del limbo.

- La esclerótica es opaca y blanca. Cubre los cuatro quintos posteriores de la superficie del globo ocular, con una abertura anterior para la córnea y otra posterior para el nervio óptico. Al igual que la córnea la esclera también es avascular, exceptuando los vasos superficiales de la episclera y el plexo vascular intraescleral, localizado inmediatamente posterior al limbo. Diversos canales atraviesan la esclera para permitir el paso de arterias, venas o nervios. Por delante, la episclera, está formada por tejido conectivo vascular que se fusiona en zonas profundas con la esclerótica superficial y superficialmente con la cápsula de Tenon y la conjuntiva. El estroma escleral está formado por fascículos de colágeno, fibroblastos y una cantidad moderada de sustancia fundamental.

- El limbo es la zona de transición entre la córnea periférica y la esclerótica anterior, y está formado por: empalizadas conjuntivales y límbicas, cápsula de Tenon, episclera, estroma corneoescleral, aparato de drenaje del humor acuoso.

5.1.2.2.- Capa media (úvea)

La úvea está formada por la coroides, el cuerpo ciliar y el iris. Está muy vascularizada y tiene una función nutritiva y de soporte.

a) Iris (úvea anterior)

Es la extensión más anterior de la capa uveal. Divide el segmento anterior del ojo en las cámaras anterior y posterior. Su movilidad permite que la pupila cambie de tamaño. Está formado por vasos sanguíneos y tejido conectivo, además de melanocitos y células pigmentadas que son responsables de su color distintivo. El iris se divide en varias capas:

- Estroma: está formado por células pigmentadas (melanocitos) y células no pigmentadas, fibrillas de colágeno y una matriz que contiene ácido hialurónico. Contiene múltiples criptas y hendiduras de tamaño, forma y profundidad variables. Esta superficie está recubierta por una capa interrumpida de células de tejido conectivo que se fusiona con el cuerpo ciliar. Los vasos sanguíneos forman la mayor parte del estroma del iris. La mayoría tiene un trayecto radial, se originan en el círculo arterial mayor y se dirigen hasta el centro de la pupila. En la región del collarete (la parte más gruesa del iris), se producen anastomosis entre las arcadas arterial y venosa para formar el círculo vascular menor del iris, que con frecuencia es incompleto. El círculo arterial mayor está localizado en el vértice del cuerpo ciliar, no el iris. En el ojo humano

la capa del borde anterior normalmente es avascular. El diámetro de los capilares es relativamente grande. El endotelio no está fenestrado y está rodeado por una membrana basal, por pericitos asociados y una zona de filamentos de colágeno. La íntima no tiene lámina elástica interna.

- Capa pigmentada posterior: la superficie posterior del iris está muy vascularizada y tiene aspecto liso, aterciopelado y uniforme. Se continúa con el epitelio no pigmentado del cuerpo ciliar y, desde aquí con la porción neurosensorial de la retina. En su otro extremo se curva alrededor del borde de la pupila y se extiende una distancia corta hacia la capa del borde anterior del estroma del iris en forma de collar pupilar.

- Músculo dilatador: es paralelo y anterior al epitelio pigmentario posterior. Las células musculares lisas contienen miofilamentos finos y melanosomas.

- Músculo esfínter: está formado por una banda circular de fibras musculares lisas y está localizado cerca del borde pupilar en el estroma profundo, anterior al epitelio pigmentario del iris.

b) Cuerpo ciliar (úvea media)

Une entre sí los segmentos anterior y posterior del cuerpo ciliar. Tiene una sección transversal triangular, cuyo vértice se dirige posteriormente hacia la ora serrata. La base sirve de origen al iris y a través de sus fibras musculares longitudinales se inserta en el espón escleral. Está formado por dos partes:

- Pars plana: es una zona pigmentada lisa y relativamente avascular.

- Pars plicata : está formada por aproximadamente 70 pliegues radiales o procesos ciliares, donde se adhieren principalmente las fibras zonulares del cristalino. El plexo capilar de cada uno de los procesos ciliares está vascularizado por arteriolas que se dirigen en dirección anterior y posterior desde el círculo arterial mayor, y cada uno de los plexos drena por 1 o 2 vénulas grandes localizadas en la cresta de cada uno de los procesos.

La principal vascularización del cuerpo ciliar procede de las arterias ciliares anteriores y posteriores largas, que se unen para formar un plexo arterial en múltiples capas formado por un plexo episcleral superficial, un plexo intramuscular más profundo y un círculo arterial mayor incompleto. Las principales venas drenan en dirección posterior a través del sistema vorticoso, aunque parte del drenaje se produce también a través del plexo venoso intraescleral y de las venas episclerales hacia la región límbica.

c) Coroides (úvea posterior)

Es la porción posterior de la capa uveal y la encargada de nutrir la parte externa de la retina. Está formada por tres capas de vasos: la coriocalilar, que es la capa más interna, una capa media de vasos pequeños, y una capa externa de vasos grandes.

La perfusión de la coroides procede de las arterias ciliares posteriores largas y cortas y de las arterias ciliares anteriores perforantes. La sangre venosa drena a través del sistema vorticoso. El flujo sanguíneo a través de la coroides es elevado en comparación con otros tejidos.

La coriocalilar es una capa continua de capilares grandes (de 40-60 μm de diámetro) que están en un único plano por debajo del EPR. Las paredes vasculares son muy finas y contienen múltiples fenestraciones, especialmente en la superficie que mira hacia la retina. Hay pericitos a lo largo de la pared externa. Aunque estudios de inyección *in vitro* y *post mortem* han indicado que la coriocalilar es un sistema vascular continuo, la amplia evidencia clínica indica que funcionalmente actúa como un sistema de arteriola terminal. La AFG muestra un patrón lobulillar, especialmente en el polo posterior. El lobulillo está vascularizado centralmente por una arteriola precapilar que drena periféricamente hacia la vénula poscapilar. Estudios utilizando moldes vasculares y microscopía electrónica de barrido han demostrado que la angioarquitectura de la máxima densidad de la coriocalilar se encuentra en la mácula y va disminuyendo hacia la periferia. Los vasos coroides medios y externos no están fenestrados. Los vasos grandes, típicos de las arterias pequeñas de otras localizaciones, tienen una lámina elástica interna y células musculares lisas en la media.

5.1.2.3.- Capa interna: Retina

La retina contiene los fotorreceptores y los elementos neurales que dan comienzo al procesamiento de la información visual. La mácula, de 5-6 mm de diámetro, está entre las arcadas vasculares temporales. En el centro de la mácula está la fovea, rica en conos y responsable de la visión del color y de la máxima agudeza visual. La papila corresponde a la cabeza del nervio óptico, a través del cual pasan las principales ramas de la arteria y vena central de la retina. El color rojizo del fondo de ojo se debe a la transmisión de la luz reflejada desde la esclerótica posterior a través del lecho capilar de la coroides.

La retina es una estructura fina y transparente en la que se distinguen 10 capas: EPR y su membrana basal, segmentos interno y externo de los fotorreceptores, membrana limitante

externa, capa nuclear externa (núcleos de los fotorreceptores), capa plexiforme externa, capa nuclear interna, capa plexiforme interna, capa de células ganglionares, capa de fibras nerviosas (axones de las células ganglionares) y membrana limitante interna.

La porción interna de la retina está perfundida por ramas de la arteria central de la retina. En el 30% de los ojos y el 50% de las personas, una arteria ciliarretiniana, que se ramifica desde la circulación ciliar, también vasculariza parte de la retina interna. Esta arteria ciliarretiniana, cuando está presente, contribuye a parte de la circulación macular en aproximadamente el 15% de las personas, aunque puede vascularizar cualquier porción de la retina.

Los vasos sanguíneos retinianos son análogos a los vasos sanguíneos cerebrales y mantienen la barrera hematorretiniana interna. Esta barrera fisiológica se debe a la capa única de células endoteliales no fenestradas, cuyas zónulas de oclusión son impermeables a sustancias marcadoras como la fluoresceína. Una membrana basal recubre la superficie externa del endotelio. La membrana basal contiene una capa interrumpida de pericitos, o células murales, rodeados por su propio material de la membrana basal.

Las células de Müller y otros elementos de la glía generalmente están unidos a la membrana basal de los vasos sanguíneos retinianos. Los vasos sanguíneos retinianos carecen de lámina elástica interna y la capa continua de células musculares lisas que se encuentran en otros vasos del cuerpo. Las células musculares lisas están presentes de manera ocasional en los vasos que están cerca de la cabeza del nervio óptico. Se convierten en una capa más discontinua a medida que las arteriolas retinianas llegan hasta la retina periférica. Los vasos sanguíneos retinianos habitualmente no se extienden hasta zonas más profundas que la membrana limitante media, donde se produce un cruce de vénulas y arteriolas, que comparten una membrana basal común.

5.1.3.- VASCULARIZACIÓN

Gran parte de las estructuras que componen el ojo y sus anejos tienen una rica vascularización. El aporte vascular depende de las arteria carótidas. La arteria carótida interna irriga el encéfalo, el ojo y la órbita. La arteria carótida externa irriga el resto de la cabeza, incluyendo cara, cuero cabelludo y parte del cuello. Existen numerosas anastomosis entre las ramas derivadas de ambas carótidas.

5.1.3.1.- Vascularización arterial

De la carótida externa se originan tres ramas implicadas en la irrigación de los tejidos anteriores de la órbita: la arteria facial, la arteria maxilar interna y la arteria temporal superficial.

- La arteria facial llega hasta el canto medial a través de su rama terminal, la arteria angular, que perfora el tabique orbitario para anastomosarse con ramas de la carótida interna en la porción superomedial de la órbita.

- La arteria maxilar interna da lugar a la arteria infraorbitaria, que discurre por el suelo de la órbita a través de la fisura, surco y canal infraorbitario hacia la mejilla a través del agujero infraorbitario, de manera que vasculariza la mejilla, párpado inferior y conjuntiva.

- La arteria temporal superficial es la rama terminal de la arteria carótida externa e irriga la sien y áreas adyacentes, entre ellas la parte lateral de la órbita anterior, a través de sus ramas frontal, cigomática y facial transversal.

La primera rama de la carótida interna es la arteria oftálmica que penetra en la órbita por el agujero óptico y en su trayecto da una serie de ramas que vascularizan el globo ocular y tejidos anejos y adyacentes.

- Las ramas musculares de la arteria oftálmica entran en los músculos extraoculares por sus porciones posteriores y cursan por dentro de ellos. Cada músculo tiene dos arterias musculares, excepto el recto externo que sólo tiene una.

- La arteria lagrimal entra en la glándula lagrimal, y al salir de ella da lugar a las arterias cigomático facial y cigomático temporal, que salen de la órbita por los agujeros de los mismos nombres, en la pared lateral orbitaria. La arteria lagrimal se divide para formar las arterias palpebrales laterales, que abandonan la órbita para irrigar los párpados.

- La arteria supraorbitaria se dirige hacia delante en la órbita e irriga parte de los músculos elevador, oblicuo superior y recto superior. Sale de la órbita por el agujero supraorbitario para irrigar la frente y el cuero cabelludo.

- Las arterias etmoidales son dos. La arteria etmoidal posterior se encuentra en la profundidad del vértice orbitario, cubierta por la mucosa de las celdas aéreas etmoidales posteriores, proporcionando sangre para las estructuras orbitarias profundas, a través de ramas musculares accesorias. La arteria etmoidal anterior irriga la mucosa de las celdas aéreas anteriores, el seno frontal, la pared lateral de la nariz y el tabique nasal. Sale de la órbita a través del agujero etmoidal anterior.

- La arteria nasofrontal es la extensión principal de la arteria oftálmica, que se ramifica hacia delante para formar la arteria supratrocLEAR, que irriga la porción medial de la frente y

ceja, y la arteria nasal dorsal, que vasculariza el puente nasal, la frente y el cuero cabelludo. En esta arteria también tienen origen las arterias palpebrales mediales.

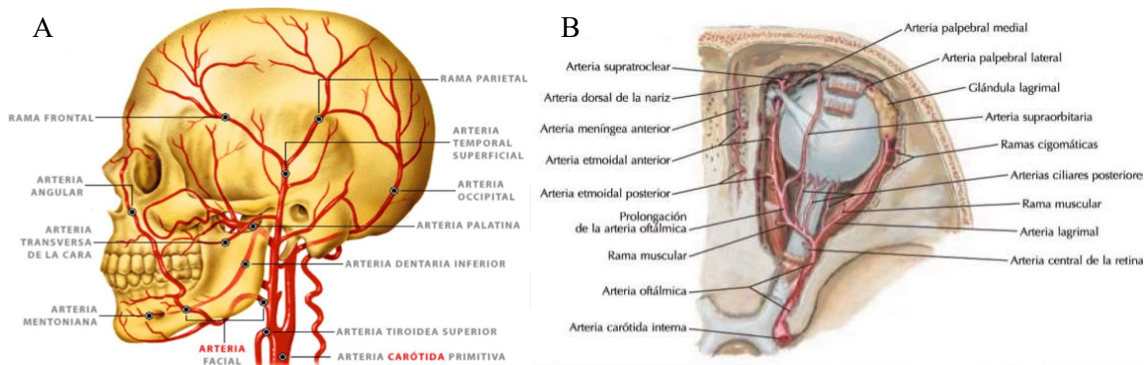


Figura 8. Vascularización arterial globo y anejos (Fuentes: <http://www.reeme.arizona.edu/materials/anatomia-cabeza.pdf> (A) y <http://es.slideshare.net/ddaudelmar/anatomia-del-ojo-7555844> (B))

a) Vascularización párpados

Cada párpado tiene una arcada marginal, que se encuentra en la superficie del tarso, a lo largo del margen palpebral a 3 mm del borde. El párpado superior recibe un suministro arterial adicional, conocido como arcada periférica, y situado entre la aponeurosis del elevador y el músculo de Müller. Cada arcada está formada por ramas medial y lateral, conocidas como arterias palpebrales medial y lateral, ramas de la arteria nasal dorsal y de la arteria lagrimal, respectivamente.

b) Vascularización conjuntiva

Las arterias ciliares anteriores vascularizan la conjuntiva bulbar. La conjuntiva tarsal está vascularizada por ramas de las arcadas marginales de los párpados. La arcada proximal, que tiene un trayecto a lo largo del borde superior del párpado, envía ramas proximalmente para vascularizar la conjuntiva de los fondos de saco y después la conjuntiva bulbar en forma de arterias conjuntivales posteriores. La vascularización del limbo procede de las arterias ciliares a través de las arterias conjuntivales anteriores. La zona vascular limítrofe entre los territorios anterior y posterior está a

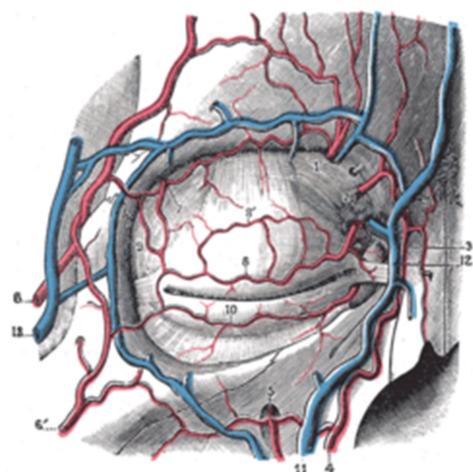


Figura 9. Vascularización del párpado (Fuente: <http://digestivouq.blogspot.com.es/2010/03/arterias-de-la-cara-por-juan-pablo.html>)

aproximadamente 3 o 4 mm del limbo.

c) Vascularización globo ocular

De la arteria oftálmica nacen dos grupos de arterias ciliares, cortas y largas. Aproximadamente 20 arterias ciliares posteriores cortas discurren paralelas al nervio óptico y entran en el globo ocular en un anillo alrededor del nervio para distribuirse por la coroides. Dan ramas para formar el plexo de la vaina pial del nervio óptico, el círculo de Zinn-Haller, y ramas colaterales y terminales. Dos arterias ciliares posteriores largas, lateral y nasal, al igual que las cortas, siguen el trayecto del nervio óptico y entran en la esclerótica a ambos lados del mismo, cerca del meridiano horizontal. Pasan al espacio supracoroideo y sin dar colaterales, llegan a la porción posterior del cuerpo ciliar, donde cada una da dos ramas principales, y éstas a su vez otras que siguen hacia delante para anastomosarse con las ciliares anteriores y formar el círculo arterial mayor del iris. De esta manera vascularizan toda la capa uveal, las arterias cilioretinianas, la esclerótica, el borde de la córnea y la conjuntiva adyacente.

Las arterias ciliares anteriores después de nacer de la arteria oftálmica siguen a las arterias musculares de los rectos. Dan una serie de colaterales, destacando las perforantes que penetran en el cuerpo ciliar y se anastomosan con dos ramas de las ciliares posteriores largas para formar el círculo arterial mayor del iris, situado en la parte anterior del cuerpo ciliar, detrás de la raíz del iris. De este círculo nacen distintas ramas: musculares, para el músculo ciliar; ciliares, que forman la base de los procesos ciliares; recurrentes coroideas, para la región anterior de la coroides; radiales, hacia el borde pupilar, donde se anastomosan entre sí para formar el círculo arterial menor del iris. Los vasos del iris tienen una disposición radial.

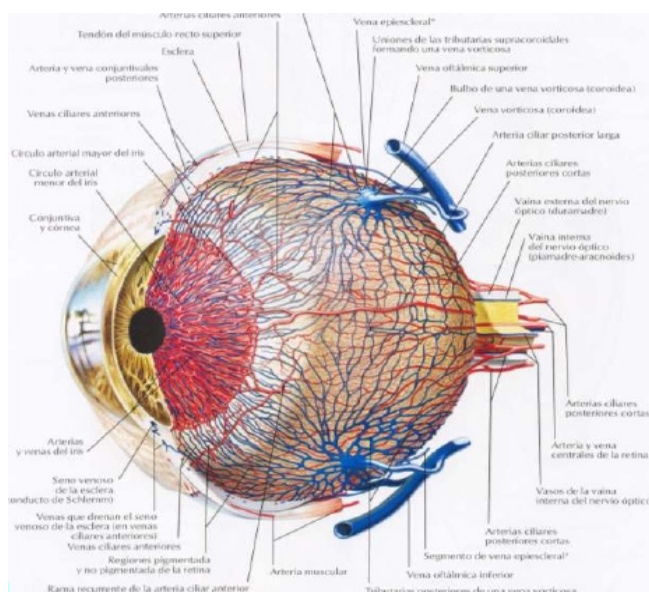


Figura 10. Vascularización globo
(Fuente:
<http://es.slideshare.net/venecia90210/anatomia-ojo-cavidad-orbitaria-y-anexos>)

5.1.3.2.- Drenaje venoso

A diferencia de otros territorios del cuerpo, las venas de la región periocular no siguen estrechamente al sistema arterial. El drenaje de la órbita se hace a través de la vena oftálmica superior fuera de la fisura orbitaria superior, hacia el seno cavernoso. La vena oftálmica inferior sale de la órbita a través de la fisura orbitaria inferior y se dirige hacia el plexo venoso pterigopalatino, detrás del seno maxilar. Las venas de la parte anterior drenan en las venas de la cara, y finalmente en la yugular externa. Las venas de la órbita carecen de válvulas.

El drenaje venoso de los párpados se puede dividir en dos porciones: un sistema superficial o pretarsal, que drena hacia las venas yugulares interna y externa, y un sistema profundo o postarsal, que fluye hacia el seno cavernoso.

El retorno venoso del globo depende de tres sistemas. Las venas vorticosas drenan el sistema venoso de la coroides y la porción posterior del cuerpo ciliar. Los vasos se van reuniendo en troncos cada vez más importantes, hasta formar una vena vorticosa por cada cuadrante, que abandona el globo por detrás del ecuador.

5.2.- AFECTACIÓN OCULAR EN LA HHT

La afectación ocular está descrita desde las primeras publicaciones de la enfermedad, como una localización más en las telangiectasias mucocutáneas. En la descripción que hizo Weber (1), ya incluyó la conjuntiva como área afectada. El primer caso publicado en la literatura oftalmológica es de Gjessing, que en 1916 describió el caso de un paciente con lesiones intraoculares, seguido de Cuendet y Magnenat (154).

5.2.1.- AFECTACIÓN CONJUNTIVAL

Es la localización ocular más frecuente y mejor descrita. Las telangiectasias aparecen muy bien delimitadas, ligeramente elevadas y formadas por canales dilatados arborescentes. Normalmente afectan a la conjuntiva palpebral, pero también se encuentran lesiones en la conjuntiva bulbar.

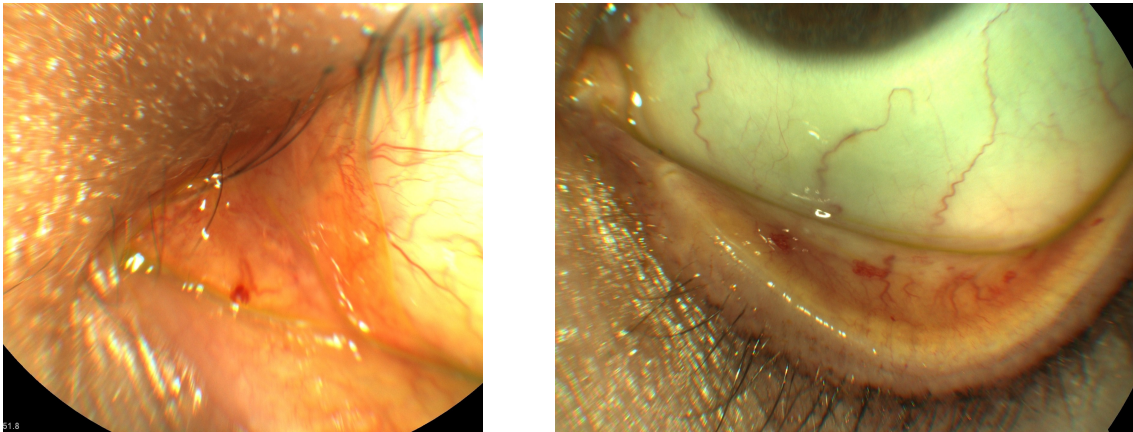


Figura 11. Telangiectasias conjuntivales en HHT

Puede producirse hemorragia conjuntival, normalmente espontánea o después de un traumatismo leve en estos vasos superficiales, como frotarse los párpados, aunque también hay factores intravasculares que afectan al tiempo de hemorragia. El paciente puede referir sensación de cuerpo extraño. La hemorragia se puede extender hacia el tejido conjuntivo subepitelial o puede ser externa (lágrimas de sangre). Se debe advertir al paciente del riesgo de sangrado, ya que aunque carece de gravedad, este hecho causa gran alarma. Aunque la hemorragia conjuntival sea abundante, en la mayoría de los casos se controla con presión local. Si es necesario se pueden electrocoagular (155).

Dentro del diagnóstico diferencial se consideran causas locales de tortuosidad vascular conjuntival a consecuencia de traumatismos o trastornos como la rosácea, que dan lugar a dilatación conjuntival crónica y telangiectasias. Determinadas patologías sistémicas como la hipertensión arterial, diabetes mellitus, anemia falciforme, mieloma múltiple y policitemia vera pueden producir estasis venosa y segmentación del flujo sanguíneo en los vasos conjuntivales, así como varicosidades y aneurismas. Otra causa hereditaria es la ataxia-telangiectasia o síndrome de Louis-Barr (155).

Como causas de sangrado subconjuntival y lágrimas de sangre hay que descartar causas locales: traumatismo conjuntival, orbitario o craneal y conjuntivitis, tumores vasculares, granulomas, ateromas avanzados después de tratamiento con nitrato de plata u otra manipulación ocular, regurgitación de sangre a través del conducto nasolagrimal y esfuerzo extremo; y causas sistémicas: congestión venosa súbita (maniobra de Valsalva), fragilidad vascular, trombocitopenia y alteraciones de la coagulación, enfermedad febril sistémica,

síndrome premenstrual, histeria, e ictericia (155, 156). Otras causas pueden ser tumores en el sistema nasolagrimal, melanomas intraoculares (157).

El estudio histológico, al igual que en otras localizaciones, demuestra canales vasculares superficiales y dilatados de paredes finas (155).

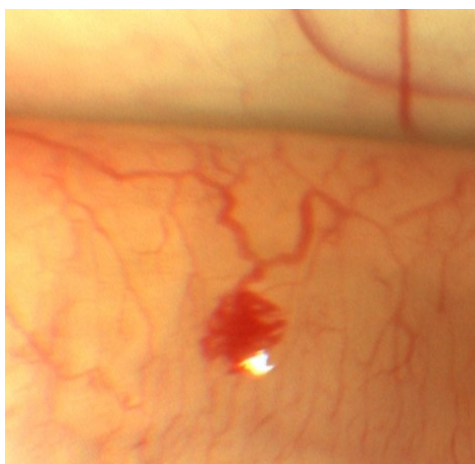


Figura 12. Detalle telangiectasia conjuntival

En los estudios de prevalencia, se ha encontrado afectación conjuntival entre 35-42,6% (148), (157, 158), (159).

5.2.2- AFECTACIÓN INTRAOCULAR

Las lesiones retinianas son más raras que las conjuntivales. Consisten en dos tipos de lesiones: telangiectasias y malformaciones arteriovenosas, comunicaciones dilatadas entre arteriolas y vénulas (159). En la angiografía no se observa fuga o áreas de no perfusión, ya que se mantiene intacta su función de barrera. Estas lesiones son estables y raramente causan síntomas, por lo que no suelen requerir tratamiento.

La presencia de hemorragias retinianas o exudación lipídica nos debe hacer pensar en otra causa. El diagnóstico diferencial de estas lesiones es extenso e incluye: retinopatía hipertensiva, oclusión retiniana de rama venosa, retinopatía diabética, enfermedad de Coats, enfermedad de Eales, cambios vasculares en pacientes con ataxia telangiectasia y facomatosis (157).

Hay dos casos en la literatura de afectación coroidea. El primero se trata de una paciente con HHT, que al ser intervenida sufrió hemorragias coroideas intraoperatorias en ambos ojos en un intervalo de tiempo de quince años (160). En el segundo caso, se describe un caso de alteraciones coroideas vasculares que consisten en desprendimiento de epitelio pigmentario

retiniano y en el que la angiografía con verde indocianina revela una marcada dilatación y tortuosidad de la vasculatura coroidea en ambos ojos, sin fuga de contraste ni hot spots (161).

5.2.3-OTRAS AFECTACIONES

Al igual que en otros órganos, se pueden encontrar MAV en la órbita (162), aunque el hallazgo es excepcional.

Se han publicado otros casos de enfermedades oculares en pacientes con HHT, pero los propios autores dudan de la relación con la enfermedad. En uno se describe la afectación ocular de una familia enferma de HHT con episodios de queratouveítis recurrentes, pero no encontraron asociación entre ambas, aunque se sugiere una posible asociación genética (163). Otro se trata de un caso de afectación conjuntival que consiste en una queratitis filamentosa en un paciente con HHT portador de telangiectasias en la conjuntiva palpebral que le causaban sangrado, pero se descarta la HHT como causa de la queratitis (164).

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La HHT es una enfermedad considerada rara, ya que afecta a menos de 1 de cada 2000 personas. La Unidad de HHT del Hospital Sierrallana, Cantabria, ha sido centro de referencia nacional para esta enfermedad desde el año 2002 hasta el 2015, y la única que ha estado reconocida por la Fundación Internacional HHT en España (www.hht.org). Esta unidad, la formaba un equipo multidisciplinar coordinado por el servicio de Medicina Interna, con el Dr. Roberto Zarrabeitia como responsable, y que incluía el servicio de Oftalmología de dicho hospital. La función de la Unidad es ofrecer el diagnóstico genético y protocolos de prevención, screening diagnóstico y tratamiento de soporte según las recomendaciones internacionales.

Tras más de 10 años de trabajo, la base de datos de la Unidad consta de más de 700 pacientes, de los que más de 200 han sido explorados por el servicio de Oftalmología, de manera que esta base nos ofrece una gran serie de casos que nos permite estudiar las características de la enfermedad, en concreto para este trabajo, las relacionadas con la afectación ocular.

Hay pocos estudios acerca de la afectación ocular en la HHT, y en muchos casos no queda clara la asociación real entre los hallazgos encontrados y la propia enfermedad. Los estudios de prevalencia son escasos y con series cortas de pacientes. En este estudio analizamos la prevalencia de las lesiones que aparecen a nivel ocular en una gran serie de pacientes, la mayor de las que hemos encontrado publicadas. Además analizamos las características sociodemográficas de la afectación ocular en la HHT y la asociación de la afectación ocular con la afectación en otras localizaciones. No hemos encontrado ningún estudio publicado que haya estudiado posibles asociaciones de la presencia de lesiones oculares con el resto de afectaciones en otros órganos.

Esto último es interesante, ya que el globo ocular es fácilmente explorable, y el hecho de encontrar una asociación con lesiones en otros órganos podría facilitar la orientación diagnóstica o excluir afectaciones en determinados órganos, e incluso proporcionarnos información en cuanto al pronóstico en determinados pacientes.

En este estudio analizamos la afectación ocular en la HHT.

Los objetivos de este trabajo son:

- 1.- Establecer la prevalencia de afectación ocular dentro de la enfermedad en el momento de la primera consulta en una Unidad de HHT.
- 2.- Describir las características sociodemográficas de dicha afectación.
- 3.- Describir las lesiones asociadas a HHT que afectan al globo ocular y anejos.
- 4.- Estudiar la asociación con las bases genéticas de la enfermedad.
- 5.- Estudiar la asociación entre la presencia de lesiones oculares y otras manifestaciones de la enfermedad.

MÉTODO

1.- DISEÑO Y POBLACIÓN DE ESTUDIO

Hemos realizado un estudio transversal de los pacientes registrados en la base de datos de la Unidad de HHT del Hospital Comarcal Sierrallana de Torrelavega (Cantabria), centro de referencia nacional para HHT desde el año 2003. Esta unidad depende del Servicio de Medicina Interna de dicho hospital. Los pacientes y sus familiares, con diagnóstico probable o definitivo de la enfermedad, son remitidos para realizar el abordaje clínico y el diagnóstico genético. Este estudio analiza los datos recogidos de pacientes vistos en la Unidad entre marzo del 2003 y septiembre del 2013.

2.- SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN

2.1.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyen todos los pacientes de la base de datos que cumplen los siguientes criterios:

1. Diagnóstico confirmado de HHT según criterios definitivos de Curaçao y/o test genético.
2. Explorados por el Servicio de Oftalmología para valorar la presencia de lesiones oculares asociadas a HHT.
3. Atendidos por la unidad de HHT del Hospital Sierrallana.
4. Consultados en modalidad de consulta presencial o ingreso por la Unidad de HHT.

2.2.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Están excluidos del estudio:

- 1.- Pacientes no residentes en el territorio español o sin nacionalidad española.
- 2.- Pacientes a los que sólo se les ha realizado estudio genético.
- 3.- Pacientes explorados en consulta de Oftalmología en consulta ordinaria, fuera del protocolo de HHT.

3.- RECOGIDA DE INFORMACIÓN

Los pacientes incluidos en la base de datos han sido atendidos por la Unidad de HHT del Hospital Sierrallana, en tres modalidades de atención:

- 1.- Ingreso hospitalario
- 2.- Atención en consultas ambulatorias
- 3.- Estudio genético aislado.

Dependiendo de la modalidad se aplican los protocolos de exploración, diagnóstico y tratamiento que hay en la unidad. En el caso de consultas presenciales, 1 y 2, durante la primera visita se aplican los criterios de Curaçao. Si cumplen 1 o 2 criterios, esto es, diagnóstico posible o poco probable, se realiza anamnesis y exploración física, árbol familiar, extracción analítica básica y extracción de sangre para estudio genético. En caso de estudio genético negativo se descarta la enfermedad. Si es positivo se confirma la enfermedad y se solicitan el resto de las pruebas del protocolo de screening correspondiente, más otras que se consideren necesarias en función de la anamnesis y exploración. Si cumplen 3 o 4 criterios, diagnóstico confirmado, además de lo anterior, se solicitan el resto de pruebas del protocolo de screening correspondiente, más otras que se considere necesarias en función de la anamnesis y exploración.

En caso de estudio genético aislado la atención no es presencial. Se abre dossier clínico del paciente en el hospital, bajo autorización de la Comisión de historias clínicas del centro. En caso de confirmación diagnóstica, se emite un informe al profesional remitente con la recomendación de realizar screening, ya sea en la Unidad o en su centro de origen.

Todos los datos de los pacientes están recogidos una base de datos informatizada en la intranet del hospital (<https://visor.hsll.intranet.scsalud.es/principal/aplicaciones/hht>), diseñada específicamente para la Unidad.

3.1.- EXPLORACIÓN POR SERVICIO DE MEDICINA INTERNA (UNIDAD HHT)

El protocolo de screening que se aplica en la Unidad HHT del Hospital Sierrallana es el siguiente:

- Anamnesis
- Exploración física
- Analítica de rutina: la recogida de muestras de sangre las realiza el personal de enfermería del hospital. Las determinaciones bioquímicas se realizan en el Laboratorio del Hospital Sierrallana.
- Estudio genético/consejo genético (ver apartado 3.2).
- Radiografía de tórax: radiografías en una proyección postero-anterior, o dos proyecciones, postero-anterior y lateral, en los casos en los que la primera sea patológica o pacientes mayores de 40 años. Se considera patológico la presencia de lesión sugestiva de MAVp según informe realizado siempre por los mismos

- exploradores, especializados en HHT, y utilizando el mismo aparato, siempre que sea posible.
- Ecografía convencional y Doppler abdominal: según protocolo, se realiza primero un estudio rutinario de los órganos intraabdominales, seguido de otro más específico dirigido a valorar la presencia de MAVh, con medición de la arteria hepática común y sus ramas. Mediante Doppler se estudia la vascularización hepática: morfología del flujo de la porta e índice de resistencia de la arteria hepática.
 - Angio RM cerebral: hasta el año 2008 se realizó en el Instituto Radiológico Cántabro. A partir de ese año en el Hospital Sierrallana. El protocolo que se sigue es:
 - Cortes en el plano sagital potenciados en T1
 - Cortes en el plano axial potenciados en T1
 - Cortes en el plano axial potenciados en T2
 - Cortes en el plano coronal FLAIR
 - Secuencia de difusión en el plano axial
 - Vascular TOF 3D
 - Vascular 3D PC (20 cm/seg)
 - Estudio volumétrico eco de gradiente T1 (2 mm) en el plano axial con contraste
 - Ecocardiografía de contraste: se realiza en dos partes:
 - Estudio ecocardiográfico convencional:
 - Valoración del tamaño y función de cavidades.
 - Valoración anatómica y funcional de válvulas aurículoventriculares y sigmoideas.
 - Valoración de septo interauricular.
 - Determinación de presiones pulmonares en caso de insuficiencia tricuspídea y de la presión en aurícula derecha media según características de la vena cava inferior.
 - Estudio de exclusión de shunt con burbujas: tras inyección de suero salino fisiológico agitado, basal y con maniobra de Valsalva. Si es positivo se realiza angioTC.
 - Angio RMN lumbar en mujeres en edad fértil
 - Pulsioximetría: se toma en situación basal en bipe/sedestación.
 - Exploración por Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Sierrallana: realizada por el mismo facultativo en todos los casos, especializado en HHT
 - Exploración por Servicio de Oftalmología del Hospital Sierrallana (ver apartado 3.3)

- Capilaroscopia: observación de megacapilares o microhemorragias en el lecho ungueal del 4º dedo de la mano derecha, 3º dedo de la misma mano si el anterior es normal, realizada siempre por el mismo observador, el Dr. Roberto Zarrabeitia.
- Escala de calidad de vida (Euroqol 5D) (165)

En el caso de pacientes pediátricos se aplica un protocolo reducido:

- Analítica de rutina
- Estudio genético
- Angio RMN cerebral
- Ecocardiografía con contraste (si es positivo se realiza angioTC torácico)
- Pulsioximetría/ortodeoxia
- Exploración por Otorrinolaringología
- Capilaroscopia

En función de la exploración física y resultados de las pruebas de protocolo, se realizan las siguientes pruebas:

- TC torácico: se realiza sin y con contraste endovenoso (los realizados tras el TC abdominal) y todos con un grosor de corte menor a 2 mm, que es el que permite una mejor caracterización de las MAVp.
- TC abdominal: hasta el año 2008 incluía un estudio hepático en 3 fases tras la administración de contraste por vía endovenosa (fase arterial precoz, tardía y portal) y estudio de todo el abdomen en la fase portal hepática. A partir de dicho año, tras el análisis de los datos obtenidos, sólo se realizan 2 fases, arterial precoz y portal, disminuyendo así la dosis de radiación al paciente. El grosor de corte es siempre inferior a 2 mm.
- Angiografía pulmonar: se realiza en la Unidad de Radiología vascular del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, en pacientes con sospecha de MAVp observada en TC y criterios de viabilidad de tratamiento: tamaño de arteria aferente de la lesión >2 mm.
- Gastroscopia: se realiza en el Hospital Sierrallana en casos con sospecha de afectación gastrointestinal, o se valoran informes de estudios realizados externamente.
- Colonoscopia: se realiza en el Hospital Sierrallana en casos de sospecha de afectación gastrointestinal baja, o se valoran informes de estudios realizados externamente.
- Estudio digestivo con videocápsula: se realiza en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla en casos de sospecha de afectación del tracto intestinal medio/terminal, o se valoran informes de estudios realizados externamente.

3.2.- ESTUDIO GENÉTICO

Para realizar estudio genético se realiza la extracción de sangre en su hospital de origen y se envía al Servicio de Genética Molecular del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Dres. Fernández Luna y Fontalba). Comienzan secuenciando el gen *ALK1*, debido a la mayor prevalencia de mutaciones en este gen en el área mediterránea y, en el caso de no encontrar mutaciones que puedan causar la enfermedad analizan el gen de la *endogлина*. Si tampoco encuentran mutación, y para casos con criterios clínicos evidentes de Curaçao, proceden a secuenciar *Smad4*. Si el test para este gen también es negativo se realizan técnicas de MLPa para descartar deleciones/inserciones en *ALK1* y *ENG*.

Los resultados de todos los test genéticos se comparan con la base de datos internacional de mutaciones HHT (Arup Laboratories, <http://arup.utah.edu/database/hht/>), para comprobar si se trata de mutaciones ya descritas o son nuevas.

3.3.- EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA

La exploración oftalmológica la han realizado los nueve oftalmólogos que formaban el Servicio de Oftalmología en el período de tiempo indicado. Se ha realizado:

- Mejor agudeza visual corregida.
- Exploración física palpebral.
- Exploración de segmento anterior ocular mediante lámpara de hendidura incluyendo eversión del párpado superior.
- Medida de tensión ocular mediante tonometría de contacto.
- Exploración de fondo de ojo bajo midriasis mediante oftalmoscopia indirecta.
- Fotografía de las lesiones en caso de haberlas.

En todos los casos se han buscado lesiones relacionadas con HHT, en particular telangiectasias conjuntivales o palpebrales y afectación vascular retiniana.

3.4.- VARIABLES INCLUIDAS EN EL ESTUDIO

Las variables que hemos estudiado en este trabajo son:

1.- Demográficas:

- Sexo
- Edad en el momento de la visita: años
- Fecha de la primera visita a la Unidad
- Comunidad autónoma de origen

2.- Antecedentes personales, con evidencia documentada por escrito en la historia clínica del paciente:

- Antecedentes respiratorios: MAVp conocidos previos a la visita. Sí/No
- Antecedentes neurológicos: MAVc o abscesos cerebrales. Sí/No
- Antecedentes gastrointestinales: telangiectasias en el tracto digestivo conocidas previo a la visita. Sí/No
- Antecedentes hepáticos. Patología hepática no relacionada con HHT. Sí/No
- Antecedentes cardíacos. Patología cardíaca no relacionada con HHT. Sí/No
- Menopausia: ausencia de menstruación en los doce meses previos. Sí/No
- Hipertensión arterial. Sí/No
- Diabetes Mellitus. Sí/No
- Antecedente de enfermedad tromboembólica: episodio de trombosis venosa profunda y/o tromboembolismo pulmonar. Sí/No
- Antecedente de accidente cerebrovascular agudo isquémico o hemorrágico. Sí/No
- Cardiopatía isquémica. Sí/No
- Tratamiento con estrógenos. Sí/No
- Hábito tabáquico. Sí/No
- Alergias medicamentosas. Sí/No
- Otros antecedentes distintos de los anteriores. Sí/No

3.- Exploración física

- Presencia de telangiectasias en: cara, nariz, labios, mucosa bucal, dedos, tronco y brazos. Sí/No
- Exploración de cabeza y cuello, tórax, abdomen y exploración neurológica y ginecológica. Normal/Patológico

4.- Analítica básica: en el momento de la primera visita

- Hemoglobina (g/dl). Normal/Bajo/Alto
- Volumen corpuscular medio (fl). Normal/Bajo/Alto

- Creatinina (mg/dl). Normal/Bajo/Alto
- GPT (U/l). Normal /Alto
- GGT (U/l). Normal/Alto
- Bilirrubina total (mg/dl). Normal/Bajo/Alto
- Fosfatasa alcalina (U/l). Normal/Bajo/Alto
- Hematuria: presencia de hematíes en elemental y sedimento de orina. Negativo/Positivo
- Actividad de protrombina (%). Normal/Bajo
- Sangre oculta en heces: en al menos una muestra. Negativo/Positivo

5.- Antecedentes de sangrados excepto epistaxis:

- Oral: procedente de telangiectasias localizadas en mucosa bucal y labios. Sí/No
- Cutáneo: procedente de telangiectasias localizadas en la piel a cualquier nivel. Sí/No
- Digestivo: de cualquier etiología y subdivido en alto y bajo. Sí/No
- SNC: secundario a MAVc y/o medular. Sí/No
- Nasal. Origen en la piel de la nariz. Sí/No

6.- Epistaxis

- Edad de comienzo: años
- Edad del primer taponamiento anterior y posterior, hasta el momento de la visita a la Unidad: años
- Número de taponamientos que ha precisado hasta el momento de la visita. 0/1/2
- Edad del primer ingreso hospitalario, tanto en hospitalización convencional como en atención en servicio de urgencias hospitalarias: años
- Número de ingreso/año, tanto en hospitalización convencional como en atención en servicio de urgencias hospitalarias, en el último año previo a la atención en la Unidad
- Número de transfusiones previas: número de unidades de concentrados de hematíes recibidos hasta el momento de la primera visita a la Unidad
- Severidad: impacto subjetivo en la calidad de vida, leve, moderado o grave
- Gradación según la clasificación de Sadick (166):
 - a) Frecuencia: I (menos de una vez a la semana), II (varias veces a la semana), III (más de una vez al día)
 - b) Intensidad: I (mancha ligeramente el pañuelo), II (empapa completamente el pañuelo), III (necesario recipiente o utensilio similar por la cuantía del sangrado)
- Progresión con la edad. Sí/No
- Variaciones estacionales. Sí/No

- Telangiectasias en fosas nasales, según la siguiente clasificación y considerando el mayor grado que presenten las lesiones:

0: ausencia

I: telangiectasias puntiformes aisladas

II: telangiectasias puntiformes múltiples

III: telangiectasias ramificadas

IVa: malformaciones vasculares aisladas

IVb: malformaciones vasculares múltiples

7.- Pruebas complementarias:

- Capilaroscopia. Negativo/Positivo
- Gastroscopia. Normal/Patológico
- Videocapsuloscopia. Normal/Patológico
- Colonoscopia. Normal/Patológico
- Radiografía de tórax. Normal/Patológico
- Pulsioximetría en bipedestación. Normal/Bajo
- Ecocardiograma. Grados 0/1/2/3/4
- Angiografía pulmonar. Normal/ Patológico
- AngioTC. Normal/Patológico
- RMN craneal. Normal/Patológico
- TC craneal. Normal/Patológico
- Ecografía abdominal. Según clasificación de Michels (167). Normal/Variante normalidad/Patológico
- TC abdominal. Según clasificación de Michels (167). Normal/Variante normalidad/Patológico
- Criterios de Curaçao. telangiectasias, epistaxis y lesiones viscerales. Sí/No y número de criterios cumplidos 1/2/3/4
- Genes mutados. *ENG*, *ALK1* y *Smad 4*. Sí/No
- Escala calidad de vida Euroqol 5D.

Movilidad: Sin problemas/Algunos-moderados problemas/Muchos problemas

Cuidado personal: Sin problemas/Algunos-moderados problemas/Muchos problemas

Actividades cotidianas: Sin problemas/Algunos-moderados problemas/Muchos problemas

Dolor y malestar: Sin problemas/Algunos-moderados problemas/Muchos problemas

Ansiedad y depresión: Sin problemas/Algunos-moderados problemas/Muchos problemas

8.- Exploración oftalmológica:

- AV media. En escala decimal
- PIO media. En mm de Hg
- BMC. Normal/Patológico
- FO. Normal/Patológico
- Telangiectasias conjuntivales. Sí/No. Localización y número
- Telangiectasias o MAV retina. Sí/No

4.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la descripción de las principales variables cualitativas se utilizaron proporciones. Las variables cuantitativas se han descrito mediante media y desviación estándar (DE). Para cuantificar el grado de asociación entre las variables, se calculó la odds ratio (OR) crudas y ajustadas por edad y sexo con el intervalo de confianza al 95% (IC95%). En todas las pruebas estadísticas utilizadas se consideró un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo. Para el análisis estadístico se empleó el paquete estadístico STATA vs 14.

RESULTADOS

1.- POBLACIÓN DE ESTUDIO

En la base de datos de HHT del Hospital Sierrallana hay 667 pacientes cuya primera visita ha sido entre marzo del año 2003 y septiembre del año 2013, de los que 445 tienen diagnóstico confirmado, ya sea genético y/o según criterios de Curaçao. De éstos, 353 han sido vistos en modalidad de consulta o ingreso. El resto han sido diagnosticados solo por estudio genético. Hemos revisado las historias de los 353 pacientes excepto 4, que eran éxitus y no hemos podido localizar. De los 349 pacientes con HHT confirmado y con historia, 216 fueron explorados por el servicio de Oftalmología. Hay 10 pacientes explorados por nuestro servicio en consulta ordinaria, por lo que al estar fuera del protocolo de HHT también han sido excluidos.

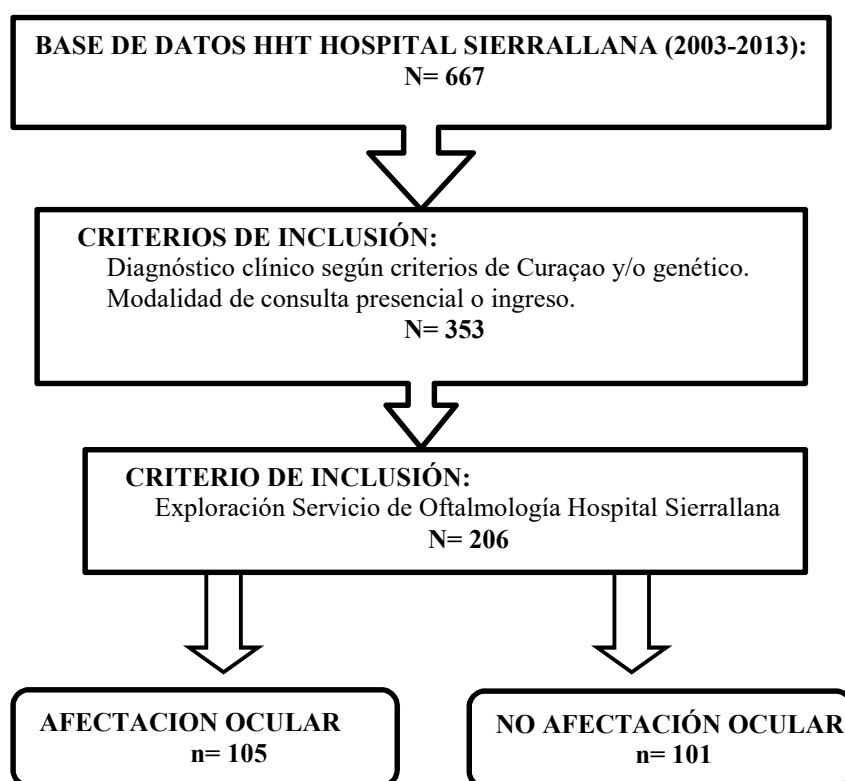


Figura 13. Esquema de la población de estudio.

2.- CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

Hemos estudiado un total de 206 pacientes pertenecientes a 152 familias con HHT de los que 105 (50,97%) presentan lesiones oculares y 101 (49,03%) no las presentan.

En la tabla 3 se presenta la distribución por edad y sexo de los pacientes incluidos en el estudio. El número de mujeres es algo mayor que el de hombres (109 mujeres vs. 97 hombres), con una distribución similar en los pacientes con afectación ocular respecto de los que no la presentan ($p=0.687$),

En relación con la edad media, la mayor edad la presenta el grupo de afectación ocular, 50,3 (DE: 13,5) años con un rango de 12 a 79 años, mientras que los que no presentan afectación ocular tienen una edad media de 44,7 (DE: 15,7) años, con un rango de 16 a 78 años ($p=0,006$). Sin embargo, al estudiar la variable edad categorizada, no se aprecian diferencias significativas en la prevalencia de afectación ocular por grupos de edad ($p= 0,054$). Destacar que de los 9 pacientes con HHT menores de 19 años, solo 1 presenta afectación. En el resto de grupos los valores de afectados y no afectados son similares, siendo el grupo de edad donde más pacientes existen en el estudio y donde hay más afectados es de los 40 a 59 años (96 pacientes totales, de los que 53 presentan afectación ocular) (figura 14).

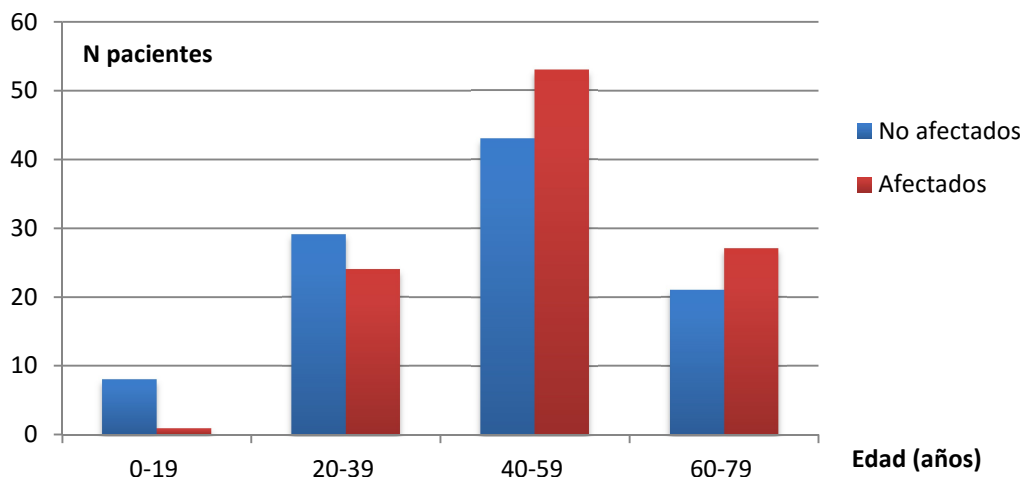


Figura 14. Distribución población de estudio según edad

En la tabla 4 se muestra la distribución de los pacientes según el año en el que han sido atendidos en la Unidad. Se puede ver como el número de pacientes con afectación ocular aumenta respecto a los que no la tienen.

Los 206 pacientes son de origen español y proceden de 16 comunidades autónomas (46 provincias). La comunidad autónoma de donde procede el mayor número de pacientes es Cantabria con 31 (15,05%), seguido del País Vasco, con 25 (12,14%) y Castilla y León, con 22 (10,68%). En Andalucía, Aragón, Asturias, Cataluña, Extremadura, Navarra y País Vasco hay mayor número de pacientes con afectación ocular, siendo Andalucía, Navarra, Aragón y Asturias las comunidades con mayor proporción de afectados con un 78,6%, 80%, 90% y el 100% respectivamente. En contraposición, los pacientes que proceden de Cantabria, Galicia, La Rioja, Madrid y Murcia presentan menos frecuencia de afectación ocular entre sus pacientes con HHT, de este modo, Cantabria es la comunidad donde la frecuencia de afectación ocular es menor entre sus pacientes con Rendu, con un 29%.

Es igual el número de afectados y no afectados en los que provienen de Canarias, Castilla la Mancha, Castilla y León y Valencia. La diferencias por comunidad autónoma de procedencia tampoco son significativas ($p=0.061$) (tabla 5).

3.- EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA

3.1.- CARACTERÍSTICAS AFECTACIÓN OCULAR EN HHT

Las únicas lesiones que hemos encontrado en los 106 pacientes estudiados con afectación ocular consisten en telangiectasias de localización conjuntival y piel palpebral. No hemos encontrado ninguna lesión retiniana que podamos atribuir a esta enfermedad ni signos de lesión corioidea.

La tabla 6 muestra la distribución de estas lesiones. De los 106 pacientes, en 55 están afectados ambos ojos, en 34 el ojo derecho y en 15 el izquierdo. Hay un paciente en el que no está detallada la lateralidad de las lesiones.

La localización más frecuente de las lesiones es la conjuntiva tarsal, como ocurre en la mayoría de los ojos, 150. El resto de localizaciones es más rara: hay 6 pacientes con telangiectasias en el borde libre del párpado, 2 en los que la conjuntiva bulbar está afectada y 1

con una telangiectasia en la carúncula. Hay 6 casos con telangiectasias localizadas en la piel palpebral.

En 73 pacientes está descrita la localización de las telangiectasias en cuanto al párpado afectado. En 42 ojos está afectado el párpado superior, en 32 ojos las telangiectasias afectan al párpado inferior y en 30 a ambos párpados.

En cuanto al número de lesiones encontradas, éstas están cuantificadas en 36 pacientes. La mayoría de ellos, 27, presentan menos de 5 telangiectasias. 5 pacientes tienen más de 10 lesiones y 4 entre 5 y 10 (Figura 15).

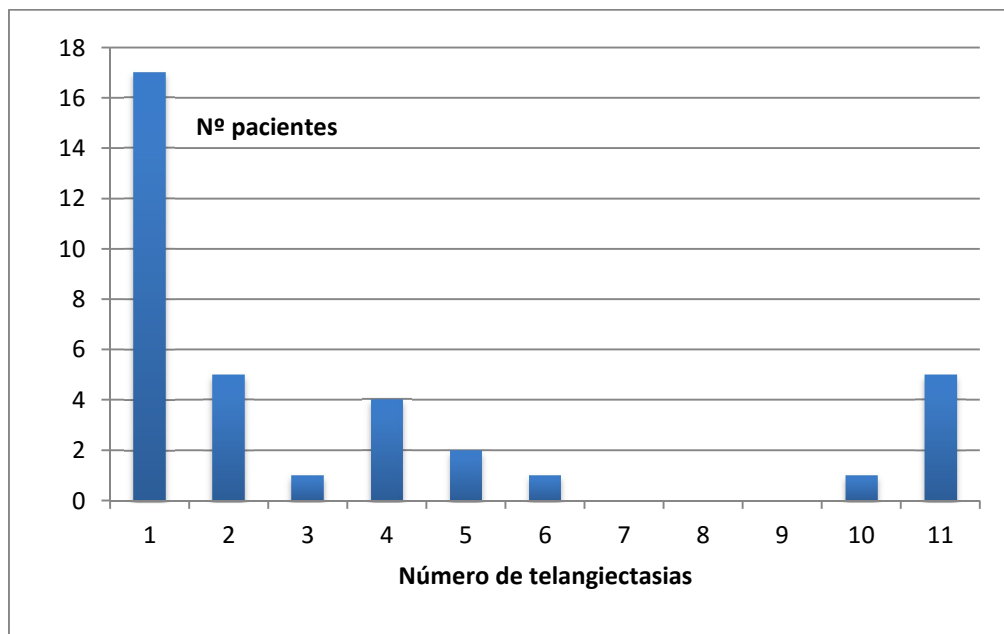


Figura 15. Número de telangiectasias por paciente

Hay 4 pacientes que refieren haber sangrado debido a telangiectasias conjuntivales.

En 30 ojos hay descritas hallazgos vasculares en la conjuntiva, hipervascularización y palidez conjuntival, aunque sin las lesiones típicas, telangiectasias, que pueden ser compatibles con un otros cuadros sistémicos, como anemia.

3.2.- HALLAZGOS EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA EN PACIENTES HHT

En cuanto a los resultados de la exploración oftalmológica, no hay diferencias entre los pacientes con telangiectasias y sin ellas (tabla 7).

Está recogida la mejor AV corregida en 172 ojos, siendo la media de 9/10 tanto para OD como OI, sin diferencias entre los que presentan lesiones y no. Tampoco hay diferencias entre la PIO media, igual para ambos ojos de los 119 que está recogida, siendo la media de 15 mm de Hg para ambos ojos, y rango de 10-21 para ojo derecho y 10-19 para ojo izquierdo. Hay 2 pacientes con tratamiento antiglaucomatoso con colirio de prostaglandina, ambos con telangiectasias conjuntivales.

En cuanto a la exploración con lámpara de hendidura y oftalmoscopia no hemos encontrado diferencias respecto a la población normal.

Uno de los pacientes con afectación conjuntival presenta hemianopsia homónima derecha en la campimetría por anomalía vascular occipital.

4.- ASOCIACIÓN DE AFECTACIÓN OCULAR CON ANTECEDENTES PERSONALES

No se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa entre la existencia de antecedentes personales y la presencia de afectación ocular, si bien entre aquellos que presentan un determinado antecedente es mayor el número de pacientes que presentan también afectación ocular, excepto para los antecedentes hepáticos y para el grupo de antecedentes de TEP o TVP, en el que el número de afectados y no afectados a nivel ocular es igual para ambos, 6% y 5% respectivamente (tabla 8).

En los subgrupos con antecedentes personales negativos es mayor el número de pacientes sin lesiones oculares, excepto para los grupos de antecedentes hepáticos, DM, TEP o TVP, CI y tratamiento con estrógenos, en los que hay mayor número de pacientes con afectación ocular. Para los subgrupos de pacientes sin menopausia y no fumadores el número de pacientes afectados y no a nivel ocular es igual. No hemos encontrado diferencias significativas para estos grupos (tabla 8).

5.- ASOCIACIÓN AFECTACIÓN OCULAR Y EXPLORACIÓN FÍSICA

Más de un 95% de los hallazgos en la exploración física son normales. Además, el número de pacientes afectados y no afectados por lesiones oculares en cada grupo es similar. No hay asociaciones significativas entre las exploraciones físicas realizadas y la afectación ocular (tabla 9).

6.- ASOCIACIÓN AFECTACIÓN OCULAR Y DATOS ANALÍTICA DE SANGRE

En la tabla 10 se presenta la asociación entre los valores de la analítica de sangre y la afectación ocular. El único parámetro sanguíneo en el que hemos encontrado una asociación significativa con la afectación ocular en nuestros pacientes es con valores altos en los niveles de bilirrubina total sérica, de manera que la presencia de lesiones oculares reduce el riesgo de tener niveles elevados de bilirrubina en un 78% (OR =0,22; IC95% [0,06-0,82], $p=0,024$). Sin embargo, al ajustar las OR por edad y sexo, esta asociación se pierde (OR =0,25; IC95% [0,07-1,02], $p=0,054$).

En el resto de parámetros analizados, la mayoría de los pacientes presentan valores dentro de la normalidad, excepto para hemoglobina y VCM. Así por ejemplo, en la hemoglobina podemos observar que hay el doble de pacientes sin afectación ocular con niveles altos de hemoglobina (12% vs. 5,88%) y sin embargo, hay un 10% más de pacientes con afectación ocular que tienen hemoglobina baja (45,10% vs 34%), no siendo significativa esta diferencia.

Aunque no se llega a alcanzar la significación estadística, existe un 6% más de pacientes sin afectación ocular con altos niveles de GPT respecto a los niveles normales.

7.- ASOCIACIÓN DE LA AFECTACIÓN OCULAR CON CARACTERÍSTICAS DE LA HHT

7-1.- MANIFESTACIONES MUCOCUTÁNEAS

7.1.1.- TELANGIECTASIAS MUCOCUTÁNEAS

En cuanto a la presencia de telangiectasias mucocutáneas distintas de las conjuntivales (tabla 11), todos los pacientes incluidos en el estudio presentan telangiectasias en alguna localización, siendo la localización más frecuente la mucosa nasal (93,20%), y después de ésta la labial (80,58%), oral (75,73%) y dedos (62,14%).

Los pacientes con afectación ocular tienen un mayor porcentaje de telangiectasias a nivel facial (60,95%), mientras que los que no tenían afectación ocular presentan un 45,54%. Respecto a la medida de asociación, se observa una asociación significativa ($p=0,027$), por lo que la presencia de lesiones oculares incrementan un 87% la prevalencia de presentar telangiectasias en la cara ($OR=1,87$; $IC95\% [1,07-3,25]$). Al ajustar la OR por edad y sexo esta asociación deja de ser significativa ($p=0,241$).

Respecto a las telangiectasias localizadas en los dedos, la presencia de lesiones oculares multiplica por 2,70 la prevalencia de presentar telangiectasias en dedos, en los cuales 77 (73,33%) presentan telangiectasias en dedos frente 28 (26,67%) que no las presentan ($p=0,001$, $OR=2,70$; $IC95\% [1,55-4,87]$), siendo el número de pacientes con y sin telangiectasias en los dedos similar para los pacientes sin afectación ocular (49,50% y 50,50%, respectivamente). Esta asociación sigue siendo significativa aunque un poco inferior cuando ajustamos ($OR=2,25$; $IC95\% [1,21-4,17]$).

Por otro lado, los 4 pacientes que presentan telangiectasias en los brazos tienen afectación ocular, encontrando el mismo número de pacientes sin telangiectasias en esta localización con y sin lesiones oculares (100% y 96,19%, respectivamente),

No se han encontrado diferencias entre aquellos que tienen telangiectasias de localización nasal, labial, oral, o de tronco y la afectación ocular. En el caso de afectación ocular hay mayor número de pacientes con telangiectasias en todas las localizaciones, excepto para el tronco, en el que los valores están invertidos, aunque el número de pacientes es similar entre afectados y no afectados.

7.1.2.- CAPILAROSCOPIA

Al igual que ocurre con la asociación de la afectación ocular y la presencia de telangiectasias en los dedos, las lesiones oculares en la HHT presentan una asociación significativa con la capilaroscopia. Como se ve en la tabla 11, la mayor parte de los pacientes con afectación ocular tienen el estudio de capilaroscopia positivo (61,54% vs 38,46%), mientras que para los que no presentan lesiones oculares este estudio es en la mayoría negativo (58,58% vs 41,42%), de manera que las lesiones oculares multiplican por 2,26 la posibilidad de presentar un resultado positivo frente a uno negativo ($OR=2,26$; $IC95\% [1,20-4,27]$ $p=0,004$), algo menor que la de la asociación con las telangiectasias en dedos. Al igual que ocurre con la asociación con las telangiectasias localizadas en dedos, esta probabilidad disminuye si la ajustamos según edad y sexo ($OR=1,99$; $IC95\% [1,04-3,81]$), pero continúa siendo significativa.

7.1.3.- SANGRADOS MUCOCUTÁNEOS

En relación a la asociación de la afectación ocular con sangrados en otras localizaciones distintas de la epistaxis, hemos encontrado significación con el sangrado de telangiectasias en nariz y boca (tabla 12).

Dentro del grupo de pacientes con lesiones oculares, el porcentaje de los que han presentado sangrado oral y no en algún momento es similar (43,81% y 56,19%). En cambio, entre los pacientes sin afectación ocular es mucho mayor el número de pacientes que no han padecido sangrados orales, 76 (75,25%), respecto a los que sí, 25 (24,75%). Así, la afectación ocular de la HHT incrementa la prevalencia de presentar sangrados bucales un 137% ($OR= 2,37$, $IC95\%[1,31-4,29]$ $p=0,004$) que ajustado por edad y sexo es del 115% ($OR=2,16$; $IC95\% [1,18-3,97]$).

Otra significación estadística encontrada con los sangrados estudiados es la relacionada con los sangrados debidos a las telangiectasias de la nariz ($p<0,001$). Hay mayor número de pacientes con sangrados nasales en el grupo de pacientes con afectación ocular (59,05% vs. 40,95%). Más del doble de los pacientes sin afectación ocular no han presentado sangrados nasales, 70 (69,31%) frente a 31 (30,69%), que sí habían sangrado. Así, en los pacientes con HHT, la presencia de lesiones oculares triplican la prevalencia de sangrado nasal ($OR= 3,26$, $IC95\% [1,55-4,83]$). Este riesgo se reduce al 2,9 al ajustarlo por edad y sexo ($OR= 2,90$, $IC95\%[1,60-5,26]$ $p=0,001$).

No hemos encontrado diferencias significativas al estudiar la asociación de la presencia de afectación ocular con sangrados en otras localizaciones (cutáneo, digestivo y cerebral), donde el número de pacientes es similar para cada grupo (tabla 12).

7.2.- EPISTAXIS

La edad media de los pacientes con afectación ocular en la que refieren el primer episodio de epistaxis es de 15,99 años (DE 13,37), algo mayor que la de los no afectados, 13,70 (DE 11,91), aunque esta diferencia no es significativa. Sí lo es la diferencia entre la edad media en la que precisaron ser ingresados, de 19,78 años (DE 7,98), para los afectados, algo mayor que para los no afectados, 11,27 (DE 9,38) ($p= 0,005$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad de inicio, del primer taponamiento, ni en el número de ingreso o transfusiones (tabla 13).

Al estudiar la asociación con las edades categorizadas por grupos de edad (tabla 14), vemos que para la edad a la que precisaron el primer ingreso en los grupos de 40 a 59 años y 60 a 79 años hay más del doble de pacientes con telangiectasias conjuntivales, que los que no las presentan, siendo ambas diferencias significativas. De los 20 a 39 años el número de afectados y no es similar, y de 6 a 34 años sólo hay 1 paciente con lesiones conjuntivales y 8 no afectados, no siendo en este caso significativa la diferencia.

Así, en los pacientes con HHT, la presencia de lesiones oculares multiplica por 40 la prevalencia de ingreso de 40 a 59 años y por 16 en el grupo de 60-79 años. No alcanzando la significación estadística en el grupo de 20-39 años. Sin embargo, con el ajuste, el grupo de 20-39 años multiplica por 17 el riesgo de primer ingreso en aquellos que presentan lesiones oculares y multiplica por 84 en el grupo de 40-59 años (OR= 17,48 , IC95% [1,24-246,82] y OR= 83,78 , IC95% [2,40-2926,47] respectivamente).

En cuanto a la severidad de la epistaxis, tanto en el grupo de afectación ocular como en el de no afectación no hemos encontrado diferencias significativas en relación a esta característica. Destacar, el mayor porcentaje de pacientes que presentan grado leve (44,76% y 55,45%), seguido de moderado (32,38% y 27,72%) y grave (21,90% y 14,85%) en ambos grupos (tabla 15).

Al estudiar la asociación de la afectación ocular con los criterios de Sadick, vemos que para ambos grupos, de afectación ocular y no, es mayor el número de pacientes con grado III seguido

de II y I de frecuencia. Sin embargo, no existen diferencias significativas en la distribución por grupos (afectados oculares /no afectados) ni en la fuerza de asociación.

Para la intensidad de la epistaxis (tabla 15), en el grupo de no afectación ocular hay mayor número de pacientes con grado I (40,59%), seguido de II (37,62%) y III (21,78%). En el grupo de pacientes con afectación ocular es mayor el porcentaje de pacientes con grado II (50,48%), siendo el de los grados I y III el mismo (24,76%). Además, podemos apreciar que la presencia de lesiones oculares incrementa un 120% la prevalencia de padecer un grado II de intensidad según criterios de Sadick respecto al grado I ($OR= 2,20$, $IC95\%[1,15-4,19]$). No encontrándose diferencias entre el grado III respecto del I. Esta asociación ajustada por edad y sexo, continúa siendo significativa ($OR= 2,03$, $IC95\%[1,04-3,97]$, $p=0,038$).

No hemos encontrado diferencias significativas para la asociación con variaciones estacionales y progresión con la edad, donde el número de pacientes afectados y no son similares en todos los grupos.

Respecto al grado de las telangiectasias presentes en la mucosa nasal según la exploración por ORL, la mayoría de los pacientes, 72 (34,95%), presenta telangiectasias en la mucosa nasal de grado II, seguido por el grado I, 42 (20,39%), y por el grado III, 40 (19,42%). Vemos que para los grados 0, I y II hay mayor número de pacientes sin lesiones oculares, y para los grados III y IV esta relación se invierte, encontrando mayor número de pacientes afectados. Por otro lado, podemos observar, que el grado IVa, multiplica por 4,25 la prevalencia de padecer afectación ocular respecto al grado 0 ($OR= 4,25$, $IC95\%[1,06-17,07]$, $p=0,041$). Sin embargo, al ajustar la OR a edad y sexo esta asociación deja de ser significativa. En el resto de grados no se encontraron asociaciones significativas.

No hay diferencias entre el número de pacientes afectados y no en relación con el número de taponamientos que se han precisado para resolver los episodios de epistaxis (tabla 15).

7.3.- AFECTACIÓN GASTROINTESTINAL

En la tabla número 16 se muestran las pruebas realizadas para detección de afectación gastrointestinal.

Hay 46 pacientes con sospecha de afectación gastrointestinal por HHT, a los que se les ha analizado la sangre oculta en heces. Esta prueba es negativa en mayor medida tanto en los que tienen afectación ocular como los que no (24 y 16).

En la mayoría de los 16 pacientes que se les ha realizado colonoscopia para comprobar la existencia de telangiectasias intestinales, esta prueba estaba dentro de la normalidad, con un número de pacientes similar para pacientes con lesiones oculares y para los que no. Sólo 3 pacientes poseen resultado patológico, 2 de los cuales presentan afectación ocular.

Se les ha realizado gastroscopia para comprobar la existencia de lesiones esófago-gástricas a 40 pacientes, de los cuales, más de 2/3 presentan telangiectasias a este nivel, con número similar de pacientes con afectación ocular y sin ella (66,67% vs. 68,18%).

Se ha recurrido a la videocapsuloscopia en 11 pacientes. Todos los pacientes con afectación ocular tenía esta prueba patológica. El único paciente con la prueba normal no presentaba lesiones a nivel ocular.

Respecto a las medidas de asociación, no hemos encontrado asociación significativa entre la afectación ocular y ninguna de las pruebas de detección de afectación gastrointestinal.

7.4.- AFECTACIÓN PULMONAR

A todos los pacientes se les ha realizado pruebas para estudiar la afectación pulmonar por HHT, ya que están dentro del protocolo de exploración. Los resultados se describen en la tabla 17.

En casi el 90% de ellos la radiografía de tórax es normal y en el 10% se han encontrado hallazgos patológicos, con similar número de pacientes con afectación ocular y sin ella. Lo mismo ocurre con el test de oximetría en bipedestación, en cuyo caso es patológico en el 8% de los casos, con un número similar de afectados oculares y no oculares.

En cuanto al ecocardiograma con burbujas, para la mayoría de los pacientes es normal o presentan grado 1, sin diferencias entre los grupos con lesiones oculares y sin ellas. Para el grado 2 y 3 el número de pacientes es también parecido entre ambos grupos. Para estos grados la asociación con la afectación ocular no es significativa, sin embargo, para el grado 4 el número de pacientes con lesiones oculares es algo más del doble de los que no las tienen (5,94% vs 13,86%). Además, podemos observar como presentar telangiectasias conjuntivales multiplica por 3,29 la prevalencia de tener un grado 4 en el ecocardiograma con burbujas de forma

significativa (OR = 3,29 (IC95% [1,09-9,89], p=0,034). Este riesgo aumenta casi 4 si ajustamos la OR (OR= 3,92, IC95%[1,25-12,30], p=0,019).

Al agrupar los grados 1 y 2 del ecocardiograma, que son los no susceptibles de tratamiento y 3 y 4, que son los tratables, vemos que el porcentaje de pacientes con afectación ocular y sin ella es similar (55%) para los grados 1 y 2. Sin embargo, Para los grados 3 y 4 es mayor el número de pacientes con lesiones oculares que los que no las tienen (20,95% y 13,86%, respectivamente). Además, podemos observar como presentar telangiectasias conjuntivales multiplica por 2,68 la prevalencia de tener lesiones oculares con los grados 3 y 4 ($OR_a = 2,68$, IC95%[1,09-6,60], p=0,033).

En los resultados de la angiografía por tomografía computarizada (angioTC), la mayoría de los pacientes con resultado patológico presentan lesiones oculares (31 vs. 17); y aunque con asociación limítrofe, se puede afirmar que presentar la afectación ocular incrementa en un 99% el riesgo de la prueba angioTC sea patológica (OR= 1,99 (IC95% [0,98-4,02], p=0,056).

La mayoría de los pacientes con telangiectasias conjuntivales a los que se les ha realizado angiografía pulmonar tienen esta prueba patológica (88,89% vs 11,11%), y de los que no tienen afectación ocular es algo mayor el número de los que tiene esta prueba normal. Esta asociación es significativa, tanto con OR cruda (OR= 13,33 (IC95% [1,71-103,75], p=0,013) como ajustada (OR= 20,98 (IC95% [2,42-165,45], p=0,005), por lo que podemos decir que las telangiectasias conjuntivales multiplican por 20 el riesgo de tener angiografía pulmonar patológica en pacientes con MAVp susceptibles de tratamiento.

7.5.- AFECTACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO

En la tabla 18 se estudia la asociación entre la afectación ocular y los resultados de la RMN, que es la prueba de protocolo para detectar MAVc, pudiendo observar como es algo mayor el número de pacientes con afectación ocular dentro de los que presentan hallazgos patológicos en la prueba (37,37% vs 27,27%), no siendo esta asociación significativa.

Por otro lado, el número de pacientes a los que se les ha realizado TC craneal es muy bajo, 10 en total, lo que no permite obtener la medida de asociación correspondiente (tabla 18).

7.6.- AFECTACIÓN HEPÁTICA Y APARATO GENITOURINARIO

En cuanto a la presencia de malformaciones vasculares hepáticas (tabla 19), se puede observar que el número de pacientes que presentan lesiones oculares y los que no las presentan es similar en cada grupo de resultados para las pruebas de ecografía abdominal y TC de abdomen, tanto en los que tienen resultados normales, como patológicos y variantes dentro de la normalidad, según la clasificación de Michels (167). La única diferencia la encontramos en la presencia de MAVh según ecografía, en el que el número de pacientes es algo mayor para el grupo con afectación ocular (32 vs 24), no siendo esta diferencia significativa.

En la misma tabla, también se aprecia que no hay relación entre la presencia de hematuria, relacionada con la afectación del tracto genitourinario y las lesiones oculares.

8.- ASOCIACIÓN DE LA AFECTACIÓN OCULAR CON LOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE CURAÇO

Hemos estudiado la asociación entre la presencia de lesiones oculares y los criterios diagnósticos de Curaço, así como la relación con el número de criterios cumplidos, reflejado en la tabla 20.

Como se ha visto en el apartado 7.1.1, todos los pacientes cumplen el primer criterio de Curaço, presentan telangiectasias mucocutáneas en los sitios típicos, por lo que no se puede calcular medida de asociación.

Apenas hay diferencia entre el padecimiento de epistaxis y el número de pacientes con lesiones oculares y los que no las tienen (99,05% y 97,03%, respectivamente). Sólo hay 4 pacientes que no han tenido epistaxis, de los que 3 tampoco tienen afectación ocular.

En cuanto al cuarto criterio, la presencia de lesiones viscerales, vemos que el número de pacientes con afectación ocular es algo mayor en el grupo que cumple este criterio respecto a los que no presentan afectación ocular (79,05% vs. 73,27%).

En relación al número de criterios que cumplen los pacientes, el único paciente que solo cumple 2, no presenta afectación ocular. También es algo mayor el número de pacientes que cumplen 3 criterios y que no presentan lesiones oculares que aquellos que si las presentan

(28,71% y 22,86%, respectivamente). Sin embargo, en los que cumplen los 4 criterios ocurre lo contrario, hay mayor número de pacientes con lesiones oculares (77,14% vs 70,30%).

En ninguno de los casos se han encontrado diferencias significativas en las medidas de asociación entre los criterios diagnósticos de Curaçao y la afectación ocular, ni con OR crudas ni ajustadas por edad y sexo.

9.- AFECTACIÓN OCULAR Y GENÉTICA EN LA HHT

En la tabla 21 se muestra la asociación entre los genes mutados y la afectación ocular. La mayoría de los pacientes (n=118) son portadores de mutaciones en el gen *ALK1*, mientras que 77 los son para *Endoglin* y sólo 1 para el gen *Smad4*.

El 45,71% de los pacientes con afectación ocular al diagnóstico presentan mutación para el gen *Endoglin*, frente al 54,29% que no presentan dicha mutación. Sin embargo, para la mayoría de los pacientes sin afectación ocular el test genético para la mutación de este gen es negativo. De esta manera, la afectación ocular duplica la probabilidad de ser portador de una mutación para el gen *Endoglin*, esto es, padecer una afectación HHT de tipo 1 (OR =2,09; IC95% [1,17-3,72], p=0,012).

En cambio, el porcentaje de pacientes con lesiones oculares es similar entre los que tienen el test genético para *ALK1* positivo y negativo (49,52% y 50,48%, respectivamente). Es mayor el número de pacientes con este gen mutado (65,35%), que los que no lo tienen (34,65%). Así, la presencia de lesiones oculares disminuye la probabilidad de tener el gen *ALK1* mutado en un 0,52%, o lo que es lo mismo, padecer el tipo 2 de HHT (OR =0,52; IC95% [0,30-3,88], p=0,022).

El único paciente portador de mutación para el gen *Smad4* presenta lesiones oculares, no siendo significativa esta asociación.

10.- ASOCIACIÓN AFECTACIÓN OCULAR Y CALIDAD DE VIDA EN HHT

Por último hemos estudiado la asociación de lesiones oculares con la calidad de vida utilizando la escala Euroqol 5D. Esta escala valora cinco aspectos de calidad de vida en tres niveles de gravedad. Los resultados los presentamos en la tabla 22. No hemos encontrado diferencias significativas en ninguno de los aspectos.

La mayoría de los pacientes valoran su calidad de vida sin problemas, siendo igual o algo mayor el número de pacientes con lesiones oculares que sin ellas. La mayor diferencia la encontramos para la categoría algunos/moderados problemas en la valoración del cuidado personal (10,59% vs 1,45%), y para muchos problemas en actividades cotidianas ((8,24% vs 1,45%) y ansiedad y depresión (7,06% vs 1,45%), donde el número de pacientes con lesiones oculares es mayor.

TABLAS

Tabla 3. Datos demográficos de pacientes con HHT y afectación ocular.

	Afectación ocular		p
	NO (%)	SI (%)	
Sexo			0,687
Hombres	49 (48,51)	48 (45,71)	
Mujeres	52 (51,49)	57 (54,29)	
Edad			
Media (sd)	44,67 (15,72)	50,32 (13,53)	0,006
Por grupos			0,054
0-19	8 (7,92)	1 (0,95)	
20-39	29 (28,71)	24 (22,86)	
40-59	43 (42,57)	53 (50,48)	
60-79	21 (20,79)	27 (25,71)	

Tabla 4. Distribución de los pacientes por año de visita a la Unidad

Año de visita	Afectación ocular		Total (%)
	NO (%)	SI (%)	
2003	4 (3,96)	1 (0,95)	5 (2,43)
2004	7 (6,93)	7 (6,67)	14 (6,80)
2005	14 (13,86)	5 (4,76)	19 (9,22)
2006	13 (12,87)	5 (4,76)	18 (8,74)
2007	8 (7,92)	11 (10,48)	19 (9,22)
2008	8 (7,92)	14 (13,33)	22 (10,68)
2009	9 (8,91)	18 (17,14)	27 (13,11)
2010	14 (13,86)	10 (9,52)	24 (11,65)
2011	7 (6,93)	8 (7,62)	15 (7,28)
2012	10 (9,90)	14 (13,33)	24 (11,65)
2013	7 (6,93)	12 (11,43)	19 (9,22)

Tabla 5. Afectación ocular y relación con Comunidad Autónoma de procedencia.

Comunidad Autónoma	No afectación ocular		Si afectación ocular		Prevalencia por CCAA
	N	%	N	%	
Andalucía	3	2,97	11	10,48	78,6
Aragón	1	0,99	9	8,57	90
Asturias	0	0	3	2,86	100
Canarias	1	0,99	1	0,95	50
Cantabria	22	21,78	9	8,57	29
Castilla la Mancha	2	1,98	2	1,90	50
Castilla y León	11	10,89	11	10,48	50
Cataluña	10	9,90	11	10,48	52,4
Extremadura	2	1,98	3	2,86	60
Galicia	8	7,92	4	3,81	33,3
La Rioja	9	8,91	6	5,71	40
Madrid	10	9,90	8	7,62	44,4
Murcia	2	1,98	1	0,95	33,3
Navarra	1	0,99	4	3,81	80
País Vasco	11	10,89	14	13,33	56
Valencia	8	7,92	8	7,62	50
Total	101	100	105	100	51

P= 0,061

En rojo las comunidades con mayor prevalencia de afectados

En verde las comunidades donde la prevalencia de afectados es menor que la de no afectados

Tabla 6. Localización de las telangiectasias oculares

Lateralidad	n pacientes	n ojos
AO	55	
OD	34	
OI	15	
Localización conjuntiva		
Tarsal	97	150
Bulbar	2	2
Borde	6	7
Carúncula	1	1
Localización párpado		
Superior e inferior	18	30
Superior	32	42
Inferior	23	32
Piel	6	

AO: ambos ojos, OD: ojo derecho, OI: ojo izquierdo

Tabla 7. Agudeza visual y presión intraocular de pacientes con lesiones oculares

		TOTAL	Afectación ocular		p
			NO	SI	
AV media(sd)	OD	0,92 (0,18)	0,93 (0,18)	0,90 (0,17)	0,259
	OI	0,91 (0,22)	0,94 (0,21)	0,88 (0,22)	0,110
PIO media(sd)	OD	15,58 (2,16)	15,80 (2,17)	15,40 (2,15)	0,322
	OI	15,41 (2,05)	15,66 (2,03)	15,21 (2,05)	0,243

Tabla 8. Afectación ocular y asociación con antecedentes personales

Antecedentes personales		Afectación ocular		OR cruda (IC 95%)	P	OR ajustada (IC 95%)	p
		NO (%)	SI (%)				
Respiratorios	NO	76 (75,25)	75 (71,43)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	SI	25 (24,75)	30 (28,57)	1,22 (0,65-2,26)	0,536	1,21 (0,64-2,28)	0,561
Neurológicos	NO	79 (78,22)	175 (71,43)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	SI	22 (21,78)	30 (28,57)	1,44 (0,76-2,71)	0,263	1,51 (0,79-2,89)	0,215
Gastrointestinales	NO	76 (75,25)	68 (64,76)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	SI	25 (24,75)	37 (35,24)	1,65 (0,90-3,03)	0,102	1,22 (0,63-2,36)	0,562
Hepáticos	NO	95 (94,06)	99 (94,29)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	SI	6 (5,94)	6 (5,71)	0,96 (0,30-3,08)	0,945	0,74 (0,22-2,45)	0,620
Cardíacos	NO	92 (91,09)	88 (83,81)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	SI	9 (8,91)	17 (16,19)	1,97 (0,84-4,66)	0,121	1,73 (0,71-4,23)	0,231
Menopausia	NO	78 (77,23)	78 (74,29)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	SI	23 (22,77)	40 (28,17)	1,17 (0,62-2,22)	0,622	0,53 (0,21-1,30)	0,166
HTA	NO	87 (86,14)	84 (80,00)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	SI	14 (13,86)	21 (20,00)	1,55 (0,74-3,26)	0,243	0,98 (0,42-2,30)	0,968
DM	NO	98 (97,03)	99 (94,29)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	SI	3 (2,97)	6 (5,71)	1,98 (0,48-8,14)	0,344	1,45 (0,34-6,26)	0,620
TEP/TVP	NO	96 (95,05)	100 (95,24)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	SI	5 (4,95)	5 (4,76)	0,96 (0,27-3,42)	0,950	0,83 (0,23-3,01)	0,772
ACVA	NO	94 (93,07)	91 (86,67)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	SI	7 (6,93)	14 (13,33)	2,07 (0,80-5,35)	0,135	2,08 (0,78-5,54)	0,141
Cardiopatía isquémica	NO	98 (97,03)	99 (94,29)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	SI	3 (2,97)	6 (5,71)	1,98 (0,48-8,14)	0,344	1,60 (0,37-6,90)	0,528
Tratamiento estrógenos	NO	93 (92,08)	95 (90,48)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	SI	8 (7,92)	10 (9,52)	1,22 (0,46-3,24)	0,684	1,40 (0,51-3,89)	0,516
Tabaco	NO	81 (80,20)	81 (77,14)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	SI	20 (19,80)	24 (22,86)	1,20 (0,61-2,34)	0,593	1,29 (0,65-2,58)	0,470
Alergias medicamentosas	NO	81 (80,20)	75 (71,43)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	SI	20 (19,80)	30 (28,57)	1,62 (0,85-3,09)	0,144	1,55 (0,80-3,01)	0,197
Otros antecedentes	NO	16 (15,84)	12 (11,43)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	SI	85 (84,16)	93 (88,57)	1,46 (0,65-3,26)	0,358	1,19 (0,52-2,74)	0,687

HTA: hipertensión arterial, DM: diabetes mellitus, TEP/TVP: tromboembolismo pulmonar/trombosis venosa profunda, ACVA: accidente cerebrovascular

Tabla 9. Afectación ocular y asociación con exploración física

Exploración física		Afectación ocular		OR cruda (IC 95%)	p	OR ajustada (IC 95%)	p
		NO (%)	SI (%)				
Cabeza cuello	Normal	97 (96,04)	103 (98,10)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	Patológica	4 (3,96)	2 (1,90)	0,47 (0,08-2,63)	0,391	0,46 (0,08-2,68)	0,391
Tórax	Normal	99 (98,02)	102 (97,14)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	Patológico	2 (1,98)	3 (2,86)	01,46 (0,24-8,90)	0,684	1,09 (0,17-6,92)	0,926
Abdomen	Normal	99(98,02)	104 (99,05)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	Patológico	2 (1,98)	1 (0,95)	0,48 (0,04-5,33)	0,547	0,33 (0,03-3,84)	0,374
Neurológico	Normal	100 (99,01)	104 (99,05)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	Patológico	1 (0,99)	1 (0,95)	0,96 (0,06- 15,58)	0,978	0,95 (0,06-15,67)	0,972
Ginecológica	Normal	52 (100,00)	57 (100,00)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	Patológica	0 (0,00)	0 (0,00)	1,00 (1,00-1,00)		1,00 (1,00-1,00)	

Tabla 10. Afectación ocular y asociación con valores de análisis de sangre

		Afectación ocular		OR cruda (IC 95%)	p	OR ajustada (IC 95%)	p
		NO (%)	SI (%)				
Hb	Normal	54 (54)	50 (49,02)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	Bajo	34 (34)	46 (45,10)	1,46 (0,81-2,63)	0,205	1,21 (0,65-2,25)	0,554
	Alto	12 (12)	6 (5,88)	0,54 (0,19-1,55)	0,251	0,69 (0,22-2,20)	0,533
VCM	Normal	42 (42)	39 (38,24)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	Bajo	14 (14)	19 (18,63)	1,46 (0,65-3,31)	0,362	1,22 (0,52-2,84)	0,651
	Alto	44 (44)	44 (43,14)	1,08 (0,59-1,97)	0,810	1,10 (0,59-2,03)	0,770
Creat	Normal	98 (97,03)	102 (99,03)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	Bajo	2 (1,98)	1 (0,97)	0,48 (0,04-5,38)	0,552	0,34 (0,03-3,99)	0,394
	Alto	1 (0,99)	0 (0)	1,00 (1,00-1,00)		1,00 (1,00-1,00)	
GPT	Normal	93 (92,08)	101 (98,06)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	Alto	8 (7,92)	2 (1,94)	0,23 (0,05-1,11)	0,068	0,23 (0,05-1,15)	0,074
GGT	Normal	82 (81,19)	81 (78,64)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	Alto	19 (18,81)	22 (21,36)	1,17 (0,59-2,33)	0,650	1,01 (0,50-2,06)	0,972
FA	Normal	84 (83,17)	95 (93,14)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	Bajo	10 (9,90)	5 (4,90)	0,44 (0,15-1,35)	0,151	0,50 (0,16-1,59)	0,242
	Alto	7 (6,93)	2 (1,96)	0,25 (0,05-1,25)	0,092	0,28 (0,05-1,41)	0,123
Bil	Normal	88 (87,13)	98 (96,08)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	Bajo	1 (0,99)	1 (0,98)	0,90 (0,06-14,57)	0,940	0,68 (0,04-11,25)	0,787
	Alto	12 (11,88)	3 (2,94)	0,22 (0,06-0,82)	0,024	0,25 (0,07-1,02)	0,054
Aptt	Normal	99 (100)	98 (98)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	Bajo	0 (0)	2 (2)	1,00 (1,00-1,00)		1,00 (1,00-1,00)	

Hb: hemoglobina, VCM: volumen corpuscular medio, Creat: creatinina, GPT: transaminasa glutámico-pirúvica, GGT: **Gamma-glutamyl transpeptidasa**, FA: fosfatasa alcalina, Bil: bilirrubina, Aptt: tiempo de tromboplastina parcial activada

Tabla 11. Asociación de telangiectasias a nivel ocular con telangiectasias en otras localizaciones

		Afectación ocular		OR cruda (IC 95%)	p	OR ajustada (IC 95%)	p
		NO (%)	SI (%)				
Telangiectasias	NO	0 (0,00)	0 (0,00)	1(Referencia)		1,00 (1,00-1,00)	
	SI	101 (100)	105 (100)	1,00 (1,00-1,00)		1,00 (1,00-1,00)	
Telangiectasias localización facial	NO	55 (54,46)	41 (39,05)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	SI	46 (45,54)	64 (60,95)	1,87 (1,07-3,25)	0,027	1,45 (0,78-2,69)	0,241
Telangiectasias localización nasal	NO	9 (8,91)	5 (4,76)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	SI	92 (91,09)	100 (95,24)	1,96 (0,63-6,05)	0,244	1,45 (0,46-4,64)	0,527
Telangiectasias localización labial	NO	25 (24,75)	15 (14,29)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	SI	76 (75,25)	90 (85,71)	1,97 (0,97-4,01)	0,060	1,67 (0,80-3,47)	0,171
Telangiectasias localización oral	NO	28 (27,72)	22 (29,95)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	SI	73 (77,28)	83 (79,05)	1,45 (0,76-2,75)	0,258	1,07 (0,53-2,14)	0,852
Telangiectasias localización dedos	NO	50 (49,50)	28 (26,67)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	SI	51 (50,50)	77 (73,33)	2,70 (1,51-4,83)	0,001	2,25 (1,21-4,17)	0,010
Telangiectasias localización tronco	NO	85 (84,16)	93 (88,17)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	SI	16 (15,84)	12 (11,43)	0,69 (0,31-1,53)	0,357	0,67 (0,30-1,53)	0,345
Telangiectasias localización brazos	NO	101 (100)	101 (96,19)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	SI	0 (0,00)	4 (3,81)	1,00 (1,00-1,00)		.	
Capilaroscopia	Negativo	41 (58,58)	35 (38,46)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	Positivo	29 (41,42)	56 (61,54)	2,26 (1,20-4,27)	0,012	1,99 (1,04-3,81)	0,039

Tabla 12. Asociación afectación ocular con sangrado en otras localizaciones

Sangrado		Afectación ocular		OR cruda (IC 95%)	p	OR ajustada (IC 95%)	p
		NO (%)	SI (%)				
Oral	NO	76 (75,25)	59 (56,19)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	SI	25 (24,75)	46 (43,81)	2,37 (1,31-4,29)	0,004	2,16 (1,18-3,97)	0,013
Cutáneo	NO	86 (85,15)	79 (75,24)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	SI	15 (14,85)	26 (24,76)	1,89 (0,93-3,82)	0,078	1,60 (0,77-3,31)	0,208
Digestivo	NO	89 (88,12)	90 (85,71)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	SI	12(11,88)	15 (14,29)	1,24 (0,55-2,79)	0,610	0,92 (0,39-2,17)	0,844
Digestivo alto	NO	90 (89,11)	89 (84,76)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	SI	11(10,89)	16 (15,24)	1,47 (0,65-3,35)	0,357	1,08 (0,45-2,59)	0,855
Digestivo bajo	NO	99 (98,02)	104 (99,05)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	SI	2 (1,98)	1 (0,95)	0,48 (0,04-5,33)	0,547	0,43 (0,04-4,95)	0,499
SNC	NO	99 (98,02)	103 (98,10)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	SI	2 (1,98)	2 (1,90)	0,96 (0,13- 6,96)	0,969	0,94 (0,13-6,92)	0,951
Nasal	NO	70 (69,31)	43 (40,95)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	SI	31 (30,69)	62 (59,05)	3,26 (1,83-5,78)	0,000	2,90 (1,60-5,26)	0,001

SNC: Sistema nervioso central

Tabla 13. Asociación afectación ocular con edades de inicio epistaxis, primer taponamiento y primer ingreso, número de ingresos año y número de transfusiones

	Afectación ocular		p
	NO Media (DE)	SI (sd) Media (DE)	
Edad de inicio	13,70 (11,91)	15,99 (13,37)	0,203
Edad 1° taponamiento	33,16 (16,22)	34,98 (17,47)	0,602
Edad 1° ingreso	11,27 (9,38)	19,78 (7,98)	0,005
N° ingresos/año	0,33 (1,23)	0,96 (4,79)	0,209
N° transfusiones	4,18 (17,39)	8,93 (37,66)	0,262

Tabla 14. Asociación afectación ocular con edades de inicio de epistaxis, primer taponamiento primer ingreso por cuartiles

	Cuartiles edad	Afectación ocular		OR cruda (IC 95%)	p	OR ajustada (IC 95%)	p
		NO (n)	SI (n)				
Edad inicio epistaxis	0-19	39 (40,20)	40 (38,46)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	20-39	14 (14,43)	9 (8,65)	0,63 8(0,24-1,61)	0,333	0,66 (0,25-1,73)	0,397
	40-59	25 (25,77)	30 (28,85)	1,17 (0,59-2,33)	0,656	1,13 (0,56-2,29)	0,733
	60-79	19 (19,59)	25 (24,04)	1,28 (0,61-2,69)	0,510	0,97 (0,44-2,11)	0,937
Edad 1° taponamiento	0-19	14 (32,56)	16 (30,19)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	20-39	10 (23,26)	11 (20,75)	0,96 (0,31-2,94)	0,947	0,95 (0,31-2,95)	0,930
	40-59	13 (30,23)	16 (30,19)	1,08 (0,39-3,00)	0,887	1,03 (0,36-2,96)	0,958
	60-79	6 (13,95)	10 (18,87)	1,46 (0,42-5,04)	0,551	1,40 (0,35-5,56)	0,634
Edad 1° ingreso	0-19	8 (44,44)	1 (5,26)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	20-39	6 (33,33)	7 (36,84)	9,33 (0,89-97,62)	0,062	17,48 (1,24-246,82)	0,034
	40-59	1 (5,56)	5 (26,32)	40 (2,01-794,62)	0,016	83,78 (2,40-2926,47)	0,015
	60-79	3 (16,67)	6 (31,59)	16 (1,32-194,62)	0,030	11,93 (0,65-218,85)	0,095

Tabla 15. Asociación afectación ocular con características de la epistaxis

		NO (%)	SI (%)	OR cruda (IC 95%)	p	OR ajustada (IC 95%)	p
Severidad	Ninguno	2 (1,98)	1 (0,95)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	Leve	56 (55,45)	47 (44,76)	1,68 (0,15-19,10)	0,676	2,23 (0,19-26,03)	0,524
	Moderado	28 (27,72)	34 (32,38)	3,07 (0,26-36,88)	0,377	3,18 (0,26-39,34)	0,368
	Grave	15 (14,85)	23 (21,90)	2,43 (0,21-28,20)	0,478	2,62 (0,22-31,06)	0,446
Frecuencia (Sadick)	I	31 (30,69)	20 (19,05)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	II	32 (31,68)	37 (35,24)	1,79 (0,86-3,74)	0,120	1,59 (0,75-3,37)	0,231
	III	38 (37,62)	48 (45,71)	1,96 (0,97-3,96)	0,062	1,60 (0,77-3,34)	0,212
Intensidad (Sadick)	I	41 (40,59)	26 (24,76)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	II	38 (37,62)	53 (50,48)	2,20 (1,15-4,19)	0,017	2,03 (1,04-3,97)	0,038
	III	22 (21,78)	26 (24,76)	1,86 (0,88-3,95)	0,104	1,34 (0,59-3,03)	0,480
Variaciones estacionales	NO	59 (58,42)	62 (59,05)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	SI	42 (41,58)	43 (40,95)	0,97 (0,56-1,70)	0,927	0,99 (0,56-1,75)	0,980
Progresión edad	NO	3 (2,97)	1 (0,95)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	SI	98 (97,03)	104 (99,05)	3,18 (0,33-31,12)	0,320	3,48 (0,35-34,56)	0,287
Grado ORL	0	9 (8,91)	6 (5,71)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	I	27 (26,73)	15 (14,29)	0,83 (0,25-2,80)	0,768	0,98 (0,28-3,37)	0,972
	II	39 (36,61)	33 (31,43)	1,27 (0,41- 3,94)	0,680	1,17 (0,37-3,71)	0,795
	III	15 (14,85)	25 (23,81)	2,50 (0,74-8,43)	0,140	2,56 (0,72-8,44)	0,152
	IVa	6 (5,94)	17 (16,19)	4,25 (1,06-17,07)	0,041	3,76 (0,92-15,35)	0,066
	IVb	5 (4,95)	9 (8,57)	2,70 (0,60- 12,15)	0,196	2,38 (0,51-11,02)	0,269
Nº taponamientos	0	95 (96,94)	97 (98,98)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	1	2 (2,04)	1 (1,02)	0,49 (0,04- 5,49)	0,563	0,36 (0,03-4,15)	0,416
	2	1 (1,02)	0 (0,00)	1,00 (1,00-1,00)		1,00 (1,00-1,00)	
Transfusiones	NO	86 (87,76)	80 (83,33)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	SI	12 (12,24)	16 (16,67)	1,88 (0,97-3,67)	0,383	1,33 (0,63-2,78)	0,454
Ingresos	NO	78 (81,25)	69 (60,70)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	SI	18 (18,75)	30 (30,30)	1,43 (0,97-3,67)	0,063	1,06 (0,45-2,53)	0,891

ORL: Otorrinolaringología

Tabla 16. Asociación afectación ocular y pruebas afectación gastrointestinal

		Afectación ocular		OR cruda (IC 95%)	p	OR ajustada (IC 95%)	p
		NO (%)	SI (%)				
SOH	Negativo	16 (84,21)	24 (88,89)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	Positivo	3 (15,79)	3 (11,11)	0,67 (0,12-3,73)	0,644	0,64 (0,11-3,65)	0,614
Colonoscopia	Normal	6 (85,71)	7 (77,78)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	Patológico	1 (14,29)	2 (22,22)	1,71 (0,12-23,94)	0,689	1,72 (0,12-24,32)	0,689
Gastroscopia	Normal	6 (33,33)	7 (31,82)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	Patológico	12 (66,67)	15 (68,18)	1,07 (0,28-4,05)	0,919	0,89 (0,23-3,46)	0,861
Videocapsuloscopia	Normal	1 (25)	0 (0)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	Patológico	3 (75)	7 (100)	2,31 (0,58-9,19)	0,235	1,77 (0,43-7,19)	0,426

SOH: Sangre oculta en heces

Tabla 17. Asociación con pruebas valoración afectación pulmonar

		Afectación ocular		OR cruda (IC 95%)	p	OR ajustada (IC 95%)	p
		NO (%)	SI (%)				
Rx tórax	Negativo	86 (89,58)	86 (86,87)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	Patológico	10 (10,42)	13 (13,13)	1,30 (0,54-3,12)	0,558	1,43 (0,57-3,54)	0,445
Oxibipe	Normal	83 (92,22)	88 (90,72)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	Bajo	7 (7,78)	9 (9,28)	1,21 (0,43-3,40)	0,714	1,38 (0,46-4,19)	0,565
Ecocardiograma con burbujas	Grado 0	31 (30,69)	22 (21,78)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	Grado 1	39 (38,61)	36 (35,64)	1,30 (0,64-2,64)	0,468	1,27 (0,61-2,64)	0,517
	Grado 2	17 (16,83)	21 (20,79)	1,74 (0,75-4,04)	0,197	1,84 (0,78-4,36)	0,167
	Grado 3	8 (7,92)	8 (7,92)	1,41 (0,46-4,33)	0,549	1,73 (0,53-5,61)	0,360
	Grado 4	6 (5,94)	14 (13,86)	3,29 (1,09-9,89)	0,034	3,92 (1,25-12,30)	0,019
Ecocardiograma-tratamiento	Grado 0	31 (30,69)	22 (20,95)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	Grados 1-2	56 (55,45)	57 (54,29)	1,43 (0,74-2,77)	0,284	1,45 (0,74-2,86)	0,281
	Grados 3-4	14 (13,86)	22 (20,95)	2,21 (0,93-5,26)	0,072	2,68 (1,09-6,60)	0,033
Angio TC	Normal	64 (79,01)	59 (65,56)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	Patológico	17 (20,99)	31 (34,44)	1,98 (0,99-3,94)	0,052	1,99 (0,98-4,02)	0,056
Angiografía pulmonar	Normal	5 (62,5)	2 (11,11)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	Patológico	3 (37,5)	16 (88,89)	13,33 (1,71-103,75)	0,013	20 (2,42-165,45)	0,005

Rx: Radiografía, Oxibipe: Oximetría en bipedestación, AngioTC: Angiografía por tomografía computerizada,

Tabla 18. Asociación afectación ocular y pruebas afectación SNC

		Afectación ocular		OR cruda (IC 95%)	p	OR ajustada (IC 95%)	p
		NO (%)	SI (%)				
RMN	Normal	64 (72,73)	62 (62,63)	1,59 (0,86-2,96)	0,143	1,38 (0,72-2,62)	0,331
	Patológico	24 (27,27)	37 (37,37)				
TC craneal	Normal	5 (71,43)	3 (100)	.		.	
	Patológico	2 (28,57)	0 (0)				

RMN: Resonancia magnética nuclear, TC: Tomografía computerizada

Tabla 19. Asociación afectación ocular y manifestaciones hepáticas y sistema genitourinario

		Afectación ocular		OR cruda (IC95%)	p	OR ajustada (IC 95%)	p
		NO (%)	SI (%)				
Eco abdomen	Normal	61 (68,54)	63 (63,64)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	Variante normal	4 (4,49)	4 (4,04)	0,97 (0,23-4,05)	0,965	0,92 (0,22-3,92)	0,911
	Patológico	24 (26,97)	32 (32,32)	1,29 (0,68-2,44)	0,431	0,99 (0,50-1,95)	0,975
TC Abdomen	Normal	8 (9,87)	10 (12,34)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	Variante normal	17 (20,99)	15 (18,52)	0,71 (0,22-2,25)	0,556	0,63 (0,19-2,06)	0,447
	Patológico	56 (69,14)	56 (69,14)	0,80 (0,29-2,18)	0,662	0,67 (0,24-1,86)	0,439
Hematuria	Negativo	58 (77,33)	62 (80,52)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	Positivo	17 (22,67)	15 (19,48)	0,83 (0,38-1,80)	0,630	0,84 (0,37-1,91)	0,685

Eco: Ecografía, TC: Tomografía computerizada

Tabla 20. Asociación afectación ocular y criterios diagnósticos de Curaçao

	Afectación ocular		OR cruda (IC 95%)	p	OR ajustada (IC 95%)	p
	NO (%)	SI (%)				
Telangiectasias	NO	0 (0)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	SI	101 (100)				
Epistaxis	NO	3 (2,97)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	SI	98 (97,03)	3,18 (0,33-31,12)	0,320	3,48 (0,35-34,56)	0,287
Lesiones viscerales	NO	27 (26,63)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	SI	74 (73,27)	1,38 (0,72-2,62)	0,331	1,22 (0,63-2,36)	0,562
N° Criterios	1	0 (0)	1(Referencia)		1(Referencia)	
	2	1 (0,99)	1,00 (1,00-1,00)		1,00 (1,00-1,00)	
	3	29 (28,71)	0,73 (0,39- 1,36)	0,316	0,83 (0,43-1,58)	0,561
	4	71 (70,30)	1,00 (1,00-1,00)		1,00 (1,00-1,00)	

Tabla 21. Asociación afectación ocular y gen mutado

Gen mutado	Afectación ocular		OR cruda (IC 95%)	p
	NO (%)	SI (%)		
<i>ENG</i>	NO	72 (71,29)	1(Referencia)	
	SI	29 (28,71)	2,09 (1,17-3,72)	0,012
<i>ALK1</i>	NO	35 (34,65)	1(Referencia)	
	SI	66 (65,35)	0,52 (0,30-0,91)	0,022
<i>SMAD4</i>	NO	101 (100)	1(Referencia)	
	SI	0 (0)	1,00 (1,00-1,00)	

ENG: Endoglin, ALK1:Activin like kinasa

Tabla 22. Asociación afectación ocular y escala calidad de vida Euroqol 5D

Euroqol 5D	Afectación ocular		OR cruda (IC 95%)	p	OR ajustada (IC 95%)	p
	NO (%)	SI (%)				
Movilidad	1	55 (79,71)	63 (74,12)	1(Referencia)	1(Referencia)	
	2	14 (20,29)	22 (25,88)	1,37 (0,64-2,94)	0,87 (0,37-2,02)	0,742
	3	0 (0)	0(0)	.	.	
Cuidado personal	1	68 (98,55)	76 (89,41)	1(Referencia)	1(Referencia)	
	2	1 (1,45)	9 (10,59)	8,05 (0,99-65,22)	6,69 (0,81-54,86)	0,077
	3	0 (0)	0 (0)	.	.	
Actividades cotidianas	1	58 (84,06)	56 (65,88)	1(Referencia)	1(Referencia)	
	2	10 (14,49)	22 (25,88)	2,28 (0,99-5,24)	2,01 (0,85-4,749)	0,112
	3	1 (1,45)	7 (8,24)	7,25 (0,83-60,84)	5,99 (0,71-50,92)	0,101
Dolor y malestar	1	40 (57,97)	40 (47,06)	1(Referencia)	1(Referencia)	
	2	27 (39,13)	42 (49,41)	1,56 (0,81-2,99)	1,27 (0,64-2,51)	0,499
	3	2 (2,90)	3 (3,53)	1,50 (0,24-9,46)	1,38 (0,21-8,85)	0,737
Ansiedad y depresión	1	46 (66,67)	48 (56,47)	1(Referencia)	1(Referencia)	
	2	22 (31,88)	31 (36,47)	1,35 (0,68-2,66)	1,10 (0,53-2,26)	0,795
	3	1 (1,45)	6 (7,06)	5,75 (0,67-49,62)	4,15 (0,46-37,69)	0,206

1: Sin problemas, 2: Algunos/moderados problemas, 3: Muchos problemas

DISCUSIÓN

La HHT es una enfermedad hereditaria rara, por lo que no hay mucha bibliografía acerca de la enfermedad. Los estudios en cuanto a la implicación del globo ocular son escasos, y en la mayoría de las publicaciones las lesiones a nivel ocular se mencionan como un hallazgo más dentro del espectro de la enfermedad sin analizar sus características. La mayoría de las publicaciones desde el punto de vista oftalmológico hacen referencia a casos aislados en los que están afectados el globo ocular o anejos, cuya causa se sospecha puede estar relacionada con la HHT, aunque en muchos de los casos se trata de patologías poco frecuentes en pacientes afectos de esta enfermedad sin relación con ella. Sólo hemos encontrado tres estudios similares a éste, en los que se calcula la prevalencia de la afectación ocular en la HHT describiendo las lesiones y analizando las características de las mismas a nivel oftalmológico.

1.- DISCUSIÓN DE LA METODOLOGÍA

1.1.- FORTALEZA DEL ESTUDIO

Todos los pacientes incluidos en este estudio tienen diagnóstico genético confirmado y han sido seguidos por profesionales especializados en las manifestaciones de la enfermedad y su manejo. Cuando Vase y Vase (148), en 1979, y Brant et al. (157), en 1989 realizaron sus estudios no se habían establecido los criterios diagnósticos de Curaçao y no se disponían de las técnicas de diagnóstico genético actuales, por lo que el número de pacientes diagnosticados de HHT en sus estudios no se ajustan a los criterios diagnósticos de la enfermedad actuales.

Dentro del protocolo de screening de la Unidad de HHT está incluida la exploración oftalmológica, de manera que los oftalmólogos integrados en el servicio han explorado a los pacientes remitidos buscando expresamente lesiones que pudieran estar asociadas a esta enfermedad. La exploración de los tres estudios de prevalencia de afectación ocular, de Vase y Vase, Brant et al. y Geisthoff et al., la han realizado oftalmólogos, pero a través de cuestionarios que han remitido al centro de investigación, por lo que puede haber sesgo de comprobación, y los datos no ser tan precisos.

1.2.- LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La Unidad HHT se puso en marcha en el año 2003, y ha ido aplicando los protocolos de screening y manejo en función de la evidencia científica, así como otras técnicas más novedosas que se han ido incorporando al hospital. No se han realizado todas las exploraciones ni técnicas diagnósticas al total de los pacientes incluidos en el estudio, debido a los siguientes motivos:

- La capilaroscopia se incluyó en el protocolo de exploración de estos pacientes en el año 2008 porque hasta entonces no se disponía del microscopio necesario para su realización.

- Normalmente los pacientes de fuera de la comunidad permanecían ingresados 48 horas, durante las que se les aplicaba el protocolo. En algunos casos los pacientes han recibido el alta precoz, por motivos personales, por lo que no ha dado tiempo a realizar todas las pruebas y exploraciones, incluida la oftalmológica.

- En el caso de técnicas de imagen, se han perdido pacientes al no poder realizarlas por presentar alergia a contraste y/o claustrofobia.

- El protocolo en cuanto a la detección de MAVp cambió en el 2008, de manera que se dejó de realizar TC torácico de rutina cambiando por TTCE, según resultados clínicos que han sido publicados con los mismos pacientes de la Unidad (120).

Debido a la carga asistencial y por cuestiones organizativas del Servicio de Oftalmología no ha sido posible que la exploración oftalmológica la haya realizado un sólo profesional, por lo que la recogida de datos no ha sido homogénea, aunque en todos los casos se han centrado en la búsqueda de anomalías vasculares relacionadas con la enfermedad.

Por otro lado, no hemos realizado AFG a ningún paciente, por lo que puede que lesiones vasculares retinianas sutiles puedan haber pasado desapercibidas, pero tampoco hemos encontrado lesiones sugestivas que justificaran su realización. Al ser una prueba invasiva y no tener evidencias de su necesidad, no la hemos considerado dentro del protocolo de exploración, evitando así la realización de más pruebas invasivas en pacientes a los que ya se les realizan muchas otras y en un tiempo limitado.

Al ser un estudio transversal que incluye la exploración oftalmológica dentro de un protocolo, es probable que no encontremos manifestaciones de carácter agudo o complicaciones a causa de las lesiones de la enfermedad. En todo caso, éstas se hubieran recogido en la anamnesis y en la exploración en caso de secuelas.

1.3.- SESGOS

Este es un diseño transversal ya que no existe seguimiento posterior a la recogida inicial de datos de la población de estudio. Este tipo de diseño al no tener seguimiento, presenta dos problemas principales que son el sesgo de incidencia-prevalencia y el sesgo de precedencia temporal.

El sesgo de precedencia temporal se debe al hecho de que en los estudios transversales se miden la exposición y el efecto al mismo tiempo, sin saber cuál de los dos se ha producido antes, es decir que la causa (exposición a estudio) preceda al efecto (evento a estudio). En este caso este sesgo no se produce porque las lesiones tienen una causa común, la mutación genética, y en cada localización tienden a aparecer con más frecuencia a determinadas edades sin estar relacionada su aparición unas con otras. Por ejemplo, aunque hayamos encontrado que las telangiectasias en los dedos y la afectación ocular están asociadas da igual cual haya aparecido antes, ya que esta asociación no es causa-efecto. Lo que no hemos podido realizar son asociaciones temporales por tratarse de un estudio transversal.

El sesgo de incidencia-prevalencia, sesgo de supervivencia o sesgo de duración de la enfermedad consiste en que la prevalencia de una enfermedad puede aumentar por dos razones: porque se producen más casos nuevos (incidencia) o porque la enfermedad dura más (por ejemplo, porque los pacientes viven más). Supongamos que los pacientes con afectación ocular con telangiectasias en labios viven más que los que presentan afectación ocular y no tienen telangiectasias en labios; eso provocaría que en la prevalencia de los pacientes con afectación ocular con telangiectasias en labios fuera más alta, aunque la telangiectasias de labios no provocara afectación ocular en la HHT. En general, la forma adecuada de medir si hay una asociación causal es con medidas relacionadas con los casos nuevos (riesgo relativo o razón de tasas); usar la razón de prevalencias puede dar lugar a una asociación que no es causal.

Otro sesgo que nos podemos encontrar se debe al hecho de ser el Hospital el único centro de referencia nacional que había para esta enfermedad hasta el año 2015. Por un lado, el sesgo de popularidad, de manera que pueda haber pacientes que no se hayan derivado por el desconocimiento de la existencia de la Unidad, y a su vez pacientes de determinadas áreas en las que sí se conocía su existencia se hayan derivado en mayor número. Esto puede justificar la mayoría de pacientes que hay en el estudio procedentes de comunidades autónomas limítrofes. También que haya habido casos de pacientes y familiares que conociendo la existencia de la Unidad, hayan solicitado voluntariamente su remisión a ella. Por otro lado, es posible que pacientes con grados más severos de la enfermedad y mayor edad, o sus familiares hayan sido remitidos, ya sea voluntariamente o por decisión y/o consejo facultativo, produciendo así un sesgo centrípeto.

Por último puede existir también un sesgo de accesibilidad diagnóstica. Al incluir la población de estudio todo el territorio nacional, puede haber pacientes con dificultades

económicas, geográficas o incluso culturales, que no hayan podido o querido trasladarse hasta la Unidad por el período de tiempo necesario para la realización del protocolo. De hecho, hay pacientes a los que no se les ha llegado a explorar por parte del Servicio de Oftalmología porque no han podido permanecer las 48 horas que estaban incluidas dentro del protocolo de screening para el estudio completo.

2.- DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

2.1.- PREVALENCIA AFECTACIÓN OCULAR

En nuestra serie de 206 pacientes hay 105 pacientes con lesiones oculares, por lo que la prevalencia de afectación ocular en la población HHT española es de 50,97%. Tres estudios que analizan las características clínicas en poblaciones de alta prevalencia de HHT proporcionan cifras de prevalencia de afectación conjuntival con valores de 16% (5), 1% (8) y 14% (25).

Plauchu et al. (8) describen los hallazgos sistémicos encontrados en 324 pacientes, y apunta una prevalencia de telangiectasias conjuntivales de 1% y en párpados de 0,5%. Esta tasa puede no ser real, ya que la exploración no la ha realizado un oftalmólogo, por lo que puede que algunas lesiones hayan pasado desapercibidas. Además este estudio está hecho antes de establecerse los criterios de Curaçao y sin las herramientas en materia de diagnóstico genético de las que disponemos actualmente, por lo que puede que el número de pacientes totales del estudio no sea auténtico.

Westerman et al. (5) publican en el 2003 un estudio en una población endémica de HHT, en el que incluye 112 pacientes diagnosticados por criterios de Curaçao en los que analiza la prevalencia de epistaxis, telangiectasias y MAVp., Aporta datos de prevalencia de telangiectasias conjuntivales de un 16%. No especifica quien ha realizado la exploración, si ha sido un oftalmólogo, ni tampoco si se han explorado otras partes del ojo.

Letteboer et al. (25) en 2008, estudia la relación de las telangiectasias mucocutáneas en función de la edad y localización, según el subtipo de HHT. Calcula una prevalencia de telangiectasias conjuntivales del 14% en 398 pacientes, pero en este caso tampoco la exploración ocular la han realizado especialistas en oftalmología.

En la literatura oftalmológica hay publicados tres estudios de prevalencia (148, 157, 158) con series de casos de 47, 20 y 74 pacientes respectivamente, que han sido examinados por

oftalmólogos, de manera que nuestro estudio representa el que tiene el mayor número de casos de los publicados hasta la fecha. Estiman la prevalencia de afectación ocular en un 42,6%, 35% y 37,8% para lesiones conjuntivales y en 2,1%, 10% y 0% para lesiones retinianas. Como se puede apreciar hay una gran diferencia entre los valores de prevalencia de la afectación ocular entre los estudios publicados en la literatura oftalmológica y los que no. Esto resalta la importancia de una buena exploración realizada por un oftalmólogo para poder confirmar o descartar la existencia de lesiones a nivel ocular relacionadas con la HHT. En la tabla 23 se pueden comparar los datos de cada estudio.

Tabla 23. Comparación prevalencia afectación ocular con otras series publicadas

	Este estudio	Vase & Vase (148)	Brant et al. (157)	Geisthoff et al. (158)
Nº pacientes	206	47	20	74
Edad media	50,32	63	39	60
Rango edad	12-79	47-77	11-68	Adultos
n varones (%)	48 (45,71)			13 (46,43)
n mujeres (%)	57 (54,29)			15 (53,57)
Afectados conjuntiva (%)	105 (50,97)	20 (42,6)	7 (35)	28 (37,8)
Hemorragia conjuntival (%)	4 (3,81)	0	4 (20)	0
Afectados retina (%)	0 (0)	1 (2,1)	2 (10)	0 (0)

2.2.- CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

Al igual que en el resto de afectaciones en la HHT, no hemos encontrado diferencias en cuanto a la distribución por sexos, tanto en el grupo de los afectados como en el de los no afectados. El único estudio que diferencia la afectación por sexo en función de la presencia de telangiectasias oculares, es el de Geisthoff, et al. con datos similares. De los 28 pacientes con lesiones conjuntivales 15 son mujeres. Vase y Vase hacen referencia a una distribución igual entre ambos sexos, sin aportar números.

La edad media de nuestra población fue algo mayor en el grupo de los pacientes con lesiones oculares, 50 años, con un rango de 16 a 78 años, pero menor que en los estudios de Vase y Vase y Geisthoff et al., 63 y 60 años respectivamente. La menor edad media la encuentran Brant et al., 39 años con un rango de 11 a 68 años, con lo que estudian un grupo de población más joven, por lo que es lógico que sea el estudio que presente menor prevalencia de afectación, ya que las lesiones de la HHT aparecen y progresan con la edad. Geisthoff et al. no encuentran diferencias entre la edad media de afectados y no (60 y 59 años respectivamente), así como tampoco relación entre la edad y el número de lesiones conjuntivales. Sin embargo, el nuestro es el de mayor prevalencia y menor edad media si lo comparamos con los de Vase y Vase y Geisthoff et al. Ambos han incluido solo a adultos en sus series, en el caso de Vase y Vase el rango de edad es de 47 a 77 años, Geisthoff et al. no proporcionan cifras de rango, sólo especifican que en la población a estudio han incluido a adultos. Así que esto explica nuestra menor edad media. Otra causa que podría explicar la diferencia en las edades sería la variabilidad geográfica debido a las características de las mutaciones genéticas.

Al analizar el número de afectados por grupos de edad, vemos que las lesiones oculares siguen un patrón de aparición similar al del resto de localizaciones, de manera que hasta los 40 años es menos frecuente su presencia y a partir de esta edad aumenta, con un pico entre los 40 y 60 años (figura 14). Brant et al. analizan la distribución por edad y en su estudio presentan dos picos para los pacientes con afectación ocular, uno entre los 40 y 49 años y otro entre los 60 y 69 años.

Respecto a la Comunidad Autónoma de referencia, la mayoría de los pacientes provienen de Cantabria, el País Vasco y Castilla y León, que son las comunidades más próximas. Cantabria es la comunidad con mayor número de pacientes sin lesiones oculares y la mayor diferencia en la prevalencia de afectación ocular está en los pacientes originarios de Andalucía y Aragón, con mayor número de afectados. Esto quizás se deba a que los pacientes de Cantabria sean atendidos desde el inicio de las manifestaciones, incluso sean diagnosticados en la Unidad y que se incluya a familiares con sospecha que no hayan debutado con el cuadro completo de la enfermedad (sesgo de popularidad). En el caso de las comunidades más distantes, como Andalucía y Aragón, es posible que se deriven pacientes con mayor grado de severidad y mayor probabilidad de presentar afectación ocular (sesgo centrípeto).

2.3.- CARACTERÍSTICAS AFECTACIÓN OCULAR EN LA HHT

La afectación típica ocular en la HHT son telangiectasias de localización conjuntival, descritas desde las primeras publicaciones de la enfermedad, y en la que todos los autores coinciden. En su descripción de la enfermedad, Weber (1) ya incluyó la conjuntiva como localización afectada. La afectación de otras localizaciones oculares es más rara.

2.3.1.- AFECTACIÓN CONJUNTIVAL

Miles (3) se atribuye ser el primer oftalmólogo que describe un caso de afectación ocular en la HHT, en 1952. Describe la presencia de telangiectasias conjuntivales como hallazgo casual en un paciente que acude a la consulta por otro motivo. Como antecedente, el paciente refiere episodios de epistaxis previos y sangrados en telangiectasias de la mucosa bucal, así como historia familiar de telangiectasias mucocutáneas y epistaxis. También describe los hallazgos encontrados en la biopsia de las lesiones. Hace referencia a 11 casos de afectación conjuntival descritos hasta la fecha, pero no en la literatura oftalmológica. Pero es, según Landau et al., Witner (168) quien, en 1951, publica en una revista oftalmológica cambios en la conjuntiva en 3 hermanos de una familia afectada con exploración bajo lámpara de hendidura. Uno de ellos presenta los vasos conjuntivales dilatados, y los otros dos telangiectasias y varices venosas.

En nuestro grupo de pacientes las lesiones que hemos encontrado son telangiectasias localizadas en todos los casos en la conjuntiva, por lo que esta es la parte del ojo más frecuentemente afectada, lo que concuerda con todos los estudios publicados.

Tanto Plauchu et al. (8) como Westerman et al. (5), consideran la conjuntiva como la única localización ocular afectada, pero se trata de estudios de manifestaciones generales de la enfermedad, no de afectación ocular y, como hemos comentado antes, no consta que la exploración la haya realizado un oftalmólogo.

La localización más frecuente en los tres estudios de afectación ocular publicados, es también la conjuntiva. En el estudio de Vase y Vase (148) todos los pacientes excepto uno, en el que la lesión está localizada en la conjuntiva bulbar, presentan telangiectasias en la conjuntiva tarsal. Dicho paciente tiene afectados ambos ojos, y la lesión no se diferencia de las lesiones de la conjuntiva tarsal. En el estudio de Brant et al. (157) todas las lesiones se localizan en la conjuntiva tarsal, tanto superior como inferior, no hay ningún paciente con lesiones en la conjuntiva bulbar. Geisthoff et al. (158) no especifican la localización de las telangiectasias en

la conjuntiva. Hay otros dos casos publicados con afectación de la conjuntiva bulbar: Knox y Frazer (149) diagnostican un paciente con HHT a raíz de una lesión en la conjuntiva bulbar perilímbica. Soong y Pollock (150) presentan un caso cuyo diagnóstico de HHT es también a raíz de la exploración ocular. En este caso el paciente presenta múltiples telangiectasias tanto en conjuntiva bulbar como tarsal. La parte de la conjuntiva donde se localizan la mayoría de las lesiones en nuestro estudio es la palpebral o tarsal. Hemos encontrado también lesiones en el borde palpebral, y en casos aislados en conjuntiva bulbar y carúncula.

Vase y Vase encuentran una distribución igual en la localización entre el párpado superior e inferior, sin diferencias en la lateralidad entre ambos ojos. Brant et al. no especifican la lateralidad de las lesiones ni cual de los dos párpados está más frecuentemente afectado, y entre los pacientes del estudio de Geithoff et al. hay el doble de pacientes con ambos lados afectados que de uno. Tampoco localizan las lesiones entre los párpados. La mayoría de nuestra serie de casos tiene afectados ambos ojos, aunque con poca diferencia respecto a los casos unilaterales. De éstos hay predominio del lado derecho. La razón por la que Geithoff encuentre muchos más casos bilaterales puede ser que al ser pacientes adultos, con mayor edad que los de nuestro grupo, tengan grados más avanzados de enfermedad.

Geithoff et al. son los únicos que han contabilizado el número de lesiones. Para 38 ojos tiene el número exacto de telangiectasias, siendo la mediana de 2 (media: 3,2, SD: 3,2), y el número máximo de lesiones 15. No encuentra asociación significativa entre el número de telangiectasias y la edad. En nuestra serie están cuantificadas en 36 pacientes. La mayoría de ellos presentan menos de 5 telangiectasias. Por lo tanto, podemos concluir que la mayoría de los pacientes presentan un número bajo de lesiones en conjuntiva.

En cuanto a la sintomatología de la afectación ocular, 4 pacientes de nuestro estudio refieren haber sangrado de las lesiones conjuntivales. En todos se resolvió espontáneamente sin precisar tratamiento. En el estudio de Vase y Vase ninguno de los pacientes presentó sangrado de las lesiones. Geithoff et al. no hacen referencia a si alguno de los pacientes de su estudio ha sangrado. Brant et al. consideran rara la frecuencia de síntomas debido a lesiones oculares por HHT. En su estudio 3 pacientes (15%) han presentado historia de “lágrimas de sangre” y 1 (5%) hemorragia franca. Este último paciente presentaba una telangiectasia en la conjuntiva tarsal del párpado superior que había sangrado en varias ocasiones y que se trató con termocauterío. Por otra parte, Rinaldi et al. (159) estudian una familia de 8 miembros en un centro de referencia para HHT, con diagnóstico clínico y genético, en el que encuentran mutación para el gen ALK1,

por lo que padecen HHT del subtipo 2. Encuentran telangiectasias aisladas en la conjuntiva tarsal superior e inferior en 5 de ellos, de los cuales 2 han sangrado.

En cuanto al tratamiento de las lesiones conjuntivales los casos que han necesitado tratamiento son lesiones con sangrados severos. De todos los casos publicados de lesiones conjuntivales, sólo 3 han sido tratados. El primero lo publican Garner y Grossmann (154) en 1956. Se trata de un paciente afectado de HHT con sangrado conjuntival severo al que tratan con estroncio radiactivo, debido a la característica radiosensible del tejido vascular, con buena respuesta. Pandolfi y Ehinger (169), en 1978, publican otro caso de sangrado severo originado en lesiones conjuntivales en un paciente con HHT y disfunción plaquetaria asociada. Este paciente se trató con vendaje compresivo y ácido tranexámico, con ligadura posterior de los vasos ectásicos, sin recidiva de la hemorragia. Y por último el caso de Brant et al., que trataron con termocauterio.

En nuestro grupo de pacientes ninguno ha precisado tratamiento de las lesiones. Las lesiones conjuntivales, aunque frecuentes en la HHT, no suponen problema para el paciente. La tasa de síntomas y sangrado es muy baja, y al afectar en la mayoría de los pacientes la conjuntiva tarsal, tampoco suponen un problema estético, por lo que no consideramos necesario tratarlas. Sin embargo, en algunos casos puede que el paciente demande eliminarlas o, en casos de telangiectasias de mayor tamaño con riesgo de sangrado se podría valorar su tratamiento. Se ha demostrado la utilidad del colirio de timoftol con pauta de 3 veces al día con mejoría tanto en la frecuencia como en la duración de epistaxis (30). Este colirio, indicado como tratamiento para la hipertensión ocular, se podría valorar también como tratamiento de las telangiectasias conjuntivales. Otra opción podrían ser colirios de antiVEGF. Debido a que los pacientes con HHT presentan niveles elevados en plasma de VEGF- β 1 (170), y se están realizando ensayos con buena respuesta a estas moléculas en otras manifestaciones de la enfermedad (64). Se podría considerar el uso de colirio de antiVEGF para el tratamiento de lesiones conjuntivales, ya que ha demostrado buena tolerancia y efectividad en otras patologías oftalmológicas (171, 172). Otra opción sería la electrocoagulación de las lesiones.

2.3.2.- AFECTACIÓN INTRAOCULAR

La afectación intraocular es más controvertida. En nuestra serie de pacientes no hemos encontrado ninguna lesión vascular retiniana ni coroidea que podamos atribuir a la HHT. Sólo nos consta el caso de una paciente que fue referida a la Unidad para descartar la enfermedad tras acudir a urgencias por pérdida de visión debido a una hemorragia prerretiniana en ausencia de

lesiones locales que la justificaran ni patología sistémica asociada. Esta paciente no cumplía criterios diagnósticos, y el test genético fue negativo.

2.3.2.1.- Afectación retiniana

Hay varios casos publicados de hallazgos retinianos en pacientes con HHT, en los que se sospecha pueden ser consecuencia de la enfermedad. En muchos de ellos no queda clara la asociación con las lesiones vasculares típicas de la HHT, si se deben a complicaciones debidas al cuadro sistémico o simplemente se trata de patologías oftalmológicas en pacientes con la enfermedad sin relación con ella.

Según Vase y Vase, (148) es Gjessing en 1915 el primero que describe alteraciones intraoculares en un paciente en el que se sospecha que padece HHT, debido a que padece anemia severa y epistaxis recurrentes. Se trata de hemorragias paravasculares retinianas, pero no describe lesiones vasculares en los vasos de la retina ni otras causas posibles, por lo que es posible que estas lesiones sean compatibles con el cuadro anémico.

Latour y Carrion (173) en 1945 publican el caso de dos pacientes con hemorragias oculares, sin lesiones ni otras causas que las justifiquen, salvo las características comunes que compartían de HHT. Uno de ellos presentaba hemorragias retinianas, primero en un ojo y meses después en otro, y el otro paciente hemovítreos de repetición en ambos ojos sin lesiones aparentes en la retina. Teniendo en cuenta que hay otras causas mucho más frecuentes de hemovítreos y que las malformaciones vasculares retinianas no sangran, es probable que en estos dos casos hayan coincidido ambas patologías, sin que sea la HHT la causa de los sangrados.

Íñigo (174), en 1945 publica el caso de un paciente con características típicas de HHT y hemorragias retinianas sin alteraciones en los vasos de la retina que desaparecen tras tratamiento con calcio y vitamina C, por lo que en este caso tampoco hay afectación retiniana debido a displasia vacular.

Landau et al. (168) en 1956 examinan una familia de 29 miembros de los cuales 11 tienen la enfermedad. Encuentran lesiones conjuntivales en 7 de ellos y retinianas en 2. Éstas las encuentran en 2 hermanas. En una de ellas lo describen como lesiones nodulares en la vena temporal inferior de la retina de su ojo izquierdo. En la otra destacan el aspecto tortuoso de todas las venas retinianas, de aspecto acordonado, como varices, con reflejo desigual. Incluyen un dibujo de las lesiones. En la discusión de su artículo hacen un compendio de los casos

publicados de lesiones retinianas en la HHT, como la revisión que hacen Cuendet y Magnentat en 1953 de 8 casos de sangrado retiniano, en los cuales no se encuentran lesiones retinianas, salvo en uno, publicado por Francois en 1938. Se trata de una paciente de 74 años con hipertensión arterial, que a su vez presenta telangiectasias en conjuntiva con sangrados previos. El fondo de ojo presenta arterias en hilo de plata, venas dilatadas, oscuras, congestivas y ectásicas, así como numerosas hemorragias, lesiones compatibles con retinopatía hipertensiva. A su vez presenta desprendimiento de retina en un ojo. Él mismo duda si estas lesiones pueden ser consecuencia sólo de la hipertensión arterial, que es lo que creemos nosotros, o pueden tener algo que ver con las telangiectasias encontradas en los párpados. Así mismo ya recomienda la exploración del fondo en esta enfermedad.

Brant et al. (157), en dos de los primeros casos de afectación retiniana publicados ponen en duda que la causa de las lesiones sea la propia HHT. Uno de ellos, publicado por Roubin, se trata de un paciente con neovasos en el disco óptico, sin aclarar si esos vasos son malformaciones arteriovenosas, shunts o neovascularización. El otro caso, de Calmettes, pertenece a un grupo de 15 pacientes con HHT. Éste presentaba hemorragias retinianas que regresaron al corregir la anemia, por lo que no hay evidencia de que la causa fueran lesiones vasculares asociadas a la HHT, sino como consecuencia de la propia anemia.

Forker y Bean (175) en 1963 publican un caso que parece ser el primero con malformación vascular retiniana. Se trata de un paciente con la enfermedad de Rendu, que presenta telangiectasias en conjuntiva y describen alteraciones en la rama arterial temporal inferior de la retina de su ojo izquierdo con aspecto de malformación arteriovenosa. Aportan imágenes de ambas lesiones (figura 16). En la radiografía del mismo paciente observan lesión compatible con fistula venosa pulmonar.



Figura 16. MAV retiniana (Forker E. L., Bean W.B.)

Davis y Smith en 1971 (176) describen el caso de una paciente con hemorragias vítreas, dilatación y tortuosidad vascular, de la que en un principio se sospecha de enfermedad de Eales, pero que acaban diagnosticando de HHT, considerando la causa de las lesiones retinianas esta enfermedad. Además hacen una revisión exhaustiva de los hallazgos encontrados por otros autores en la HHT. Distinguen entre lesiones específicas, no específicas y coincidentes. Consideran 5 lesiones específicas: tortuosidad y dilataciones segmentarias en las venas de la retina, hemorragias retinianas, neovascularización de la retina y nervio óptico, telangiectasias en los vasos retinianos y hemorragia vítrea. Discuten la descripción que hace Massa de lesiones que atribuye a la enfermedad (apariencia anémica del fondo, degeneración coloide de la retina, roturas coroides) como hallazgos coincidentes. Además calculan la prevalencia de afectación intraocular en la HHT en menos de 1%, entre 1500 casos publicados de la enfermedad. Incluyen entre el diagnóstico diferencial la retinopatía diabética, retinopatía hipertensiva, bradicardia, enfermedad de Coats y neurofacomatosis. Recomiendan explorar la mucosa nasal y piel de cara y cuello, así como interrogar acerca de antecedentes familiares de epistaxis y diátesis hemorrágica a aquellos pacientes que presenten telangiectasias retinianas. Para Brant et al., el caso de Davis y Smith posiblemente no tenga su origen en lesiones vasculares por la HHT, si no que se trata de una enfermedad de Eales, alguna vasculitis obliterativa o múltiples oclusiones de rama venosa antiguas. Brant et al. también discuten el caso de Massa, dudando que las imágenes que aporta de un paciente con rotura corioidea probablemente no tengan relación con la enfermedad. Rinaldi et al. apuntan que las lesiones que describe Massa también son hallazgos coincidentes, ya que van en contra de la hipótesis angiogénica de estas lesiones. Nosotros creemos también que son hallazgos coincidentes y que no se deben a malformaciones vasculares propias de la HHT.

Otro caso publicado por Meyer-Schwickerath (157) en el que también aportan imágenes, corresponde a telangiectasias retinianas en un paciente con HHT.

En el estudio de Vase et al. hay un paciente con afectación retiniana. Se trata de una mujer de 67 años que presenta shunt arteriovenoso entre una arteria y vénula temporal superior, con tortuosidad pero sin hemorragias en el área. Estos hallazgos se comprobaron mediante AFG (figura 17). Realizaron AFG a otro paciente que presentaba múltiples lesiones en piel y mucosas, pero no encontraron anomalías vasculares.

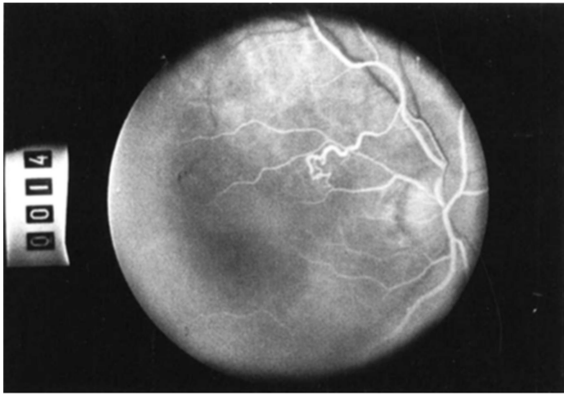


Figura 17. MAV en AFG (Fuente: Vase I, Vase P.)

Dos de los pacientes (10%) del estudio de Brant et al. presentaban anomalías en la vasculatura retiniana. Uno de ellos presentaba una trama vascular de vasos telangiectásicos en su ojo derecho, adyacente al nervio óptico, de tamaño aproximado de 2 diámetros de disco, a lo largo de la arcada temporal inferior. Se le realizó AFG, con ausencia de fuga tanto en tiempos precoces como tardíos. En el ojo contralateral se encontraron numerosos vasos telangiectásicos en el haz papilomacular. A este paciente se le realizó un seguimiento de más de un año, repitiendo la AFG sin encontrar cambios en la exploración inicial. El otro paciente con lesiones retinianas presentaba múltiples focos de finas telangiectasias a lo largo de la retina. Brant et al. anotan la existencia de otro paciente con marcada tortuosidad de los vasos retinianos, pero dudan de si es una variante de la normalidad sin relación con la enfermedad, por lo que no lo incluye como afectado. Parece que los dos primeros casos sí que se deben a anomalías vasculares propia de la HHT, pero el tercero creemos también que se trata de un hallazgo casual sin relación con la enfermedad.

En la familia que estudian Rinaldi et al., 3 de los 8 miembros presentan lesiones retinianas. Uno de ellos presenta una trama de vasos telangiectásicos que se extienden a lo largo de la arcada temporal superior en el ojo derecho, y menos evidentes en la retina periférica del ojo izquierdo. En el mismo paciente describe un área de atrofia de EPR temporal a la mácula, al que se le realizó AFG con ICG que puso de manifiesto telangiectasia coroidea. En el seguimiento que hicieron de este paciente durante 2 años, no hubo cambios en la agudeza visual, OCT ni fuga en la AFG. En los otros dos pacientes describen alteraciones en el EPR que confirman con OCT. Las telangiectasias del primer caso sí que pueden ser malformaciones debidas a la HHT, pero en el caso de las alteraciones del EPR creemos que un hallazgo coincidente, como desarrollamos más adelante.

Ugurlu et al. (177) describen otro caso de afectación retiniana. Se trata de una paciente de 38 años con múltiples telangiectasias mucocutáneas, historia de epistaxis sin historia familiar de HHT. Presentan numerosas telangiectasias en conjuntiva bulbar nasal, malformaciones angiomasas en carúncula y fórnices cercanos a carúncula. En el fondo de ojo presenta tortuosidad y múltiples dilataciones fusiformes en todas las ramas de la vena de la retina y finos capilares telangiectásicos en ambos ojos, sin hemorragias ni exudados. En la AFG no había fuga ni noperfusión, pero las paredes de las venas de la retina teñían. La OCT era normal. Como comentamos más adelante, este caso no podemos considerarlo confirmado, ya que no se aplican los criterios diagnósticos de Curaçao (en principio sólo cumple 2) ni se ha realizado test genético. En caso de confirmarse el diagnóstico se trataría de otro caso de afectación retiniana, ya que presenta las lesiones típicas, telangiectasias, y la tortuosidad puede ser secundaria a alteraciones hemodinámicas locales.

Para Brant et al., las lesiones retinianas típicas de la HHT son pequeñas malformaciones arteriovenosas, con ausencia de hemorragias y exudación, y que en la AFG no presentan fuga ni ausencia de perfusión. Sólo 7 de los casos que hemos comentado cumplen estas características: los de Landau et al., Forker y Bean, Meyer-Schickerath, Vase y Vase, Rinaldi et al. y los dos de Brant et al. Al igual que Brant, creemos que el resto de los casos se tratan de patologías coincidentes o debido a complicaciones de la enfermedad, como un cuadro anémico o síndrome de hiperviscosidad secundario a policitemia u otras patologías sistémicas con discrasias sanguíneas o alteraciones hemodinámicas. Sin embargo ponemos en duda que estas lesiones no estén asociadas a hemorragias, ya que las MAV en la HHT al tener la pared vascular más frágil, tienen tendencia a sangrar, incluso espontáneamente, como ocurre en otros órganos, por lo que no encontramos motivo para que esto no pueda ocurrir en la retina. De esta manera algunos de los casos de hemorragia vítrea puede que se deban a lesiones telangiectásicas que hayan pasado desapercibidas.

Davis calcula la prevalencia de afectación intraocular en menos de 1% considerando los 1500 casos de HHT documentados hasta 1950, pero sin las técnicas ni los criterios diagnósticos que hay actualmente, tanto para la exploración ocular como para la propia enfermedad. En el estudio de Vase y Vase la afectación retiniana es de un 2% y del 10% para Brant et al. Tanto en el estudio de Geisthoff como en el nuestro, no hemos encontrado ninguna lesión vascular en la retina que podamos atribuir a la enfermedad. Si tenemos en cuenta estos cuatro estudios y añadimos el de Rinaldi et al., que son los que han analizado la exploración ocular en grupos de pacientes, la prevalencia de lesiones retinianas es de 1,12%. Con esta prevalencia llama la

atención que no hayamos encontrado ninguna lesión en nuestro grupo de pacientes, de 206. Esto puede ser debido a la excepcionalidad de dichas lesiones o como consecuencia de diferencias genéticas poblacionales. Por lo tanto, al igual que Geithoff et al. no creemos necesaria la exploración rutinaria del fondo de ojo por esta causa.

2.3.2.2.- Afectación coroidea

En cuanto a la afectación coroidea sólo hay publicados tres casos. En primer lugar los dos pacientes que describen Rinaldi et al. con alteraciones del EPR. En nuestra serie de pacientes no hemos encontrado una mayor tasa de cambios en el EPR que en la población normal ni menor agudeza visual media, por lo que creemos que dicha manifestación es un hallazgo casual que pueda tener un origen genético pero no necesariamente asociado a HHT. Aunque, como apuntan Rinaldi et al., el TGF β está implicado en el mantenimiento de la homeostasis vascular, en la función fisiológica del EPR y su interacción con células retinianas y coriocalilar, por lo que se necesitan más estudios para determinar una posible asociación entre HHT y cambios en la coriocalilar y EPR.

El segundo caso lo publican Tsai et al. (161). Se trata de un varón de 74 años diagnosticado de HHT, que debuta con visión borrosa. A su vez, también presentaba numerosas telangiectasias en conjuntiva tarsal de ambos ojos. No objetivaron lesiones vasculares en la retina, pero sí un desprendimiento neurosensorial que afectaba al centro de la fovea en su ojo izquierdo. En la ICG se demostró una marcada dilatación y tortuosidad de la vasculatura coroidea en ambos ojos sin fuga de colorante. Estos vasos ectásicos, con un tamaño mayor de un diámetro de disco, se distribuían desde el área peripapilar hacia la periferia, y eran más pronunciados en el ojo izquierdo que el derecho. El desprendimiento se aplanó espontáneamente en dos meses, mejorando la visión y dejando un moteado en el EPR. La ausencia de fuga tanto en la AFG como ICG, demuestra la integridad de la función de barrera de los vasos anómalos. Sin embargo Tsai et al. objetivan cambios pigmentarios en la retina suprayacente, por lo que no se puede descartar microexudación y cambios degenerativos en la membrana de Bruch y EPR.

El tercer caso descrito por Mahmoud et al. (160), se trata de una paciente de 65 años en el que se producen hemorragias coroideas intraquirúrgicas en ambos ojos. Durante la intervención del primer ojo, por un desprendimiento de retina complicado con proliferación vítreoretiniana, sufre hemorragia coroidea, quedando con baja visión. Después de 15 años acude con un nuevo desprendimiento que afecta a la mácula en el ojo contralateral. Es intervenida mediante facoemulsificación del cristalino y cerclaje escleral, durante la cual se aprecia desprendimiento

de retina regmatógeno con varios desgarros y hemorragia coroidea, por lo que la indicación cambia a retinopexia neumática con crioterapia de los desgarros. Meses después, con buena evolución, se le realiza AFG e ICG, sin evidencia de anomalías vasculares, ni retinianas ni coroideas. Tampoco presentaba telangiectasias conjuntivales en ningún ojo. Esta paciente, aparte de HHT no presentaba ningún otro factor de riesgo que justificara dichas complicaciones. Aunque no hemos encontrado complicaciones entre nuestros pacientes debido a intervenciones quirúrgicas, dado este caso, recomendamos, al igual que Mahmoud, ser cautelosos con estos pacientes al realizarles una cirugía ocular, pero dado que se trata de un caso aislado consideramos que no son necesarios cambios en los protocolos quirúrgicos establecidos.

2.3.2.4.- Diagnóstico HHT a partir de la exploración oftalmológica

En todos nuestros pacientes las lesiones se han encontrado dentro de un protocolo de estudio de la enfermedad, por lo que en ningún caso han acudido por algún síntoma ocular. Sí tenemos constancia de 4 pacientes con telangiectasias conjuntivales y antecedentes de epistaxis que nuestro servicio ha enviado a la Unidad y que, al no cumplir criterios de Curaçao y tener el test genético negativo ha sido descartada la enfermedad. Sin embargo, sí hay casos publicados en los que ha sido la exploración ocular y una buena anamnesis la que ha hecho sospechar la enfermedad, de manera que se ha diagnosticado a raíz de lesiones oculares.

Wolper y Laibson (164) describen el caso de un paciente de 31 años con HHT que refiere un primer episodio de sangrado ocular ante traumatismos mínimos, que precisó de tratamiento con termocauterío dada la duración del episodio en dos lesiones de su párpado superior derecho. Continuó con sensación de cuerpo extraño de forma frecuente en ambos ojos y a los 3 años presentó sangrado con origen en el párpado superior izquierdo, que cedió con compresión en poco tiempo. Este paciente carecía de antecedentes personales con las características de la enfermedad, pero sí presentaba historia de epistaxis frecuentes. Se le diagnosticó de una queratitis filamentosa que fue seguida por la unidad de cornea del hospital. Le encontraron numerosas telangiectasias mucocutáneas, así como en la conjuntiva palpebral de todos los párpados. Entre los hallazgos corneales descritos se encuentran filamentos y queratitis punctata. El resto de la exploración, incluida la vasculatura retiniana fue normal. Consideran diagnóstico de HHT, aunque solo cumple 2 de los criterios clásicos, alegando que el 20% de los casos no tiene historia familiar de la enfermedad. No aplican criterios diagnósticos de Curaçao ni test genéticos, dado que no estaban establecidos en el año publicado, 1969.

Soong y Pollock (150) publican el caso de una paciente de 56 años que acude a consulta oftalmológica por “lágrimas de sangre”. Encuentran como hallazgos la presencia de múltiples telangiectasias, tanto en conjuntiva bulbar como palpebral, ante lo cual examinan el resto de piel y mucosas encontrando múltiples lesiones telangiectásicas. Con un diagnóstico de sospecha de HHT derivan a especialistas en gastroenterología y otorrinolaringología, que confirman el diagnóstico. En este caso cumple criterios clínicos de Curaçao.

En el caso de Knox y Frazer (149), una paciente de 55 años a la que en principio se le diagnostica de episcleritis en su ojo izquierdo, que no mejora con tratamiento. En una segunda revisión objetivan lesiones con aspecto de telangiectasias en la conjuntiva bulbar de dicho ojo, ante lo cual y según la anamnesis en cuanto a antecedentes familiares y exploración física diagnostican de HHT. Sin embargo no hacen referencia a la confirmación diagnóstica según los criterios clínicos de Curaçao ni tests genéticos.

Pizzamiglio et al. (151) publican otro caso de diagnóstico de HHT en consulta de oftalmología. Se trata de una paciente de 45 años con epifora hemática de repetición, en la que encuentran telangiectasias en conjuntiva subtarsal aisladas. Ante estos hallazgos, presencia de múltiples telangiectasias mucocutáneas e historia de epistaxis tanto personal como familiar, derivan a la paciente a los servicios de otorrinolaringología y medicina interna, que establecen el diagnóstico de HHT.

El caso de Ugurlu et al. (177), comentado más arriba, se trata de una paciente con lesiones conjuntivales y retinianas, que llega remitido a raíz de una interconsulta del servicio de Dermatología. De las pruebas realizadas fue positiva a HLA B₅₁, pero descartaron la enfermedad de Behçet ante la falta de criterios clínicos. Llegan a un diagnóstico de HHT por exclusión, sin aplicar los criterios diagnósticos, de los que sólo cumple 2 por lo que el diagnóstico se considera posible, y se deberían realizar otras pruebas en búsqueda de afectación visceral, ya que para la exploración del pulmón sólo se ha realizado radiografía de tórax, para la afectación hepática pruebas de función y ninguna para detectar malformaciones cerebrales, y test genético si fuera posible.

También se ha llegado al diagnóstico de HHT a través de complicaciones vasculares que afectan al globo ocular. Hackelton (152) publica el caso de un paciente de 22 años que debuta con oclusión de rama venosa en su ojo derecho. Este paciente presenta historia de epistaxis de repetición, así como antecedentes familiares de epistaxis. En la exploración sistémica

encuentran cianosis central y saturación de oxígeno del 86% y en la analítica policitemia, por lo que se le realiza TC torácico que demuestra MAVp, llegando así al diagnóstico de HHT. Encuentran como causa de la oclusión de rama venosa retiniana un síndrome de hiperviscosidad o embolismo paradójico debido a las grandes MAVp que presentaba.

Van Went et al. (162) describen el caso de una paciente que acude por proptosis de su ojo derecho y disminución de la agudeza visual de 6 meses de evolución. Le realizan RMN y angiografía que pone de manifiesto una malformación arteriovenosa con origen en la arteria oftálmica y que drena en las venas intraorbitarias con oclusión de la vena oftálmica. Como hallazgo casual se le encontraron dos pequeñas MAVc, menores de 1 cm. Se estudió el pulmón, que presentaba seis MAVp con indicación de tratamiento preventivo, y el hígado, que era normal. Asimismo la paciente describe epistaxis recurrentes, abortos de repetición y múltiples sangrados gástricos. Como antecedente familiar, su madre también padecía epistaxis. Se la trató con terapia corticoidea y buena resolución del cuadro, pero dos meses después sufrió trombosis de la vena central de la retina del ojo ipsilateral, con lesiones isquémicas que han llevado a baja visión. Esta complicación probablemente se deba a un defecto en el drenaje venoso residual.

Aunque no es lo habitual, y de hecho, la Unidad de nuestro hospital no ha diagnosticado ningún paciente de los 5 que se han derivado del servicio de Oftalmología, hay pacientes sin diagnosticar de HHT cuya primera consulta puede ser la de Oftalmología. Dada la variabilidad fenotípica, casos más leves de la enfermedad pueden estar sin diagnosticar y como hemos visto las telangiectasias conjuntivales presentan una prevalencia alta, por lo que todo oftalmólogo debe conocer la enfermedad y preguntar acerca de las características de la misma (historia de epistaxis de repetición o sangrados en otras localizaciones en el mismo paciente o familiares y presencia de telangiectasias mucocutaneas), en aquellos pacientes con telangiectasias en piel de párpados o conjuntiva, así como en lesiones vasculares retinianas en las que no se encuentre otra justificación local o sistémica.

2.3.2.4.- Manifestaciones oculares coincidentes en HHT

Como hemos visto, es a partir de 1950 cuando se comienzan a publicar casos de pacientes con HHT y lesiones oculares asociadas. La mayoría, las conjuntivales, como consecuencia de la enfermedad, otras, las intraoculares, como sospecha de lesiones asociadas, pero la mayoría parecen ser hallazgos coincidentes sin relación causal directa. Se han publicado además dos casos de afectación de la superficie ocular: Erikson et al. (163) describen el caso de dos familias con queratouveítis aguda, ambas con un patrón de herencia autosómico dominante. De los 19

pacientes de una de ellas, consideran diagnóstico de HHT en 7, según los criterios clásicos: hemorragias de repetición, múltiples telangiectasias e historia familiar con patrón de herencia autosómico dominante. En 2 de los pacientes realizaron el diagnóstico sin explorar ni interrogarles, sino por encuesta a través de uno de los familiares. Uno de ellos presentaba telangiectasias conjuntivales. Dentro de las características de queratouveítis que describen señalan una mayor afectación corneal. Encuentran una asociación entre la inflamación ocular y la presencia de artritis, por lo que sospechan un origen autoinmune. Se plantean una posible conexión genética con la HHT. En nuestro grupo de pacientes no hemos encontrado mayor prevalencia de inflamaciones oculares, así como tampoco hemos encontrado más casos de posibles asociaciones de este tipo publicados, por lo que creemos que los casos que describen Erikson et al. se deben a una coincidencia de dos enfermedades con el mismo patrón de herencia.

El caso que diagnosticaron Wolper et al. (164), presentaba como lesiones concomitantes queratitis filamentosa y queratitis punctata, ambas de localización variable en cada exploración. Al intentar relacionar las lesiones corneales con la HHT sugieren varias hipótesis: como proceso local en el que se interfiere el mantenimiento de la película lagrimal precorneal debido a la absorción de constituyentes por la delgada pared de los vasos dilatados; como mecanismo también local que altere la película lagrimal por la elevación de las lesiones, aunque esta hipótesis no la consideran probable por la inconstante presencia de los filamentos, a pesar de que las telangiectasias tengan el mismo aspecto, y otras lesiones que crecen sobre la conjuntiva tarsal tampoco dan lugar a filamentos corneales. Por último se plantean una relación de base sistémica, en la que haya una alteración en la secreción glandular que contribuya a alterar la lágrima precorneal. Sin embargo, en las primeras exploraciones de este paciente no encontraron lesiones corneales que se debieran a esta causa. En nuestro grupo de pacientes tampoco hemos encontrado mayor prevalencia de lesiones corneales ni alteración de la película lagrimal, por lo que puede ser otro hallazgo concomitante sin relación con la enfermedad sistémica. En nuestro protocolo no estaba incluida la exploración de la película lagrimal, por lo que tampoco lo podemos descartar con seguridad. Se debería realizar un estudio para analizar la posible alteración de la película lagrimal en estos pacientes.

Por último, Mennel et al. (178) describen el caso de una paciente de 76 años que consulta por pérdida de visión y metamorfopsias. Se había diagnosticado de HHT 10 años antes. En la oftalmoscopia presentaba vasos retinianos normales. En la mácula de su ojo izquierdo mostraba edema significativo con exudados lipídicos superiores y temporales. En la AFG se ponían de manifiesto telangiectasias parafoveales en ambos ojos, mientras una membrana neovascular

oculta causaba fuga temporal a la mácula del ojo izquierdo. En la OCT del mismo ojo mostraba una elevación de la neuroretina de 480 μm . Se le aplicó una sesión de terapia fotodinámica. Al cabo de un año, aunque con menos visión, esta permanecía estable y sin metamorfopsias. Persistía algún exudado y el EPR tenía un defecto temporal a mácula. En la AFG mostraba atrofia media de la coriocapilar en el área donde se aplicó la terapia fotodinámica, pero sin fuga ni edema. En la OCT no se apreciaba líquido subretiniano y el grosor disminuyó a 240 μm . Dada la existencia de telangiectasias en otras localizaciones, consideran raro el hecho de que ambas patologías, HHT y telangiectasias parafoveales coincidan. La pérdida de visión debido a la fuga de líquido se debe al hallazgo concomitante de una membrana neovascular, no a las telangiectasias en sí. Dada la baja frecuencia de afectación intraocular en la HHT y que la telangiectasia retiniana parafoveal es una entidad establecida sin relación con esta enfermedad, creemos más probable la posibilidad de que ambas patologías hayan coincidido en este paciente.

2.3.2.6.- Exploración oftalmológica en pacientes con HHT

En cuanto al resto de exploración oftalmológica, al igual que Brant et al. y Geisthoff et al., no hemos encontrado diferencias respecto a la población normal. Brant et al. son los únicos que especifican la agudeza visual media de sus pacientes, >20/25 en todos, similar a la agudeza visual media de los nuestros, 0,9 (20/25 en la escala de Snellen). Vase y Vase sólo hacen referencia a que no ha encontrado anomalías en el iris. Tampoco hemos encontrado diferencias respecto a la presión intraocular. Sin embargo, Kuchtey et al. (179) publican un caso de glaucoma crónico de ángulo abierto severo en un paciente con HHT y plantean la posibilidad de una asociación entre ambas patologías, dado que se ha estudiado el posible papel de TGF β en cambios de la matriz extracelular de la malla trabecular y los astrocitos del nervio óptico (180). Aunque en nuestra serie de casos no hemos encontrado PIOs más altas que en el resto de la población, y solo hay un caso publicado de esta asociación se necesitan estudios más detallados para poder establecerla o descartarla.

2.3.2.7.- Recomendaciones

Se debe explicar al paciente la posibilidad de padecer lesiones oculares debido a la enfermedad, y tranquilizarle dada la baja tasa de complicaciones. Se debe advertir de los posibles síntomas que pueda tener, el sangrado de las lesiones de la conjuntiva que, aunque pueda ser muy llamativo y asustar al paciente, presenta una tasa de presentación muy baja y no entraña gravedad para el ojo. En caso de severidad o recurrencia se puede tratar con termocauterio.

Hay que advertir a los profesionales de la posibilidad de afectación retiniana en estos pacientes, aunque la prevalencia es muy baja. Consideramos, al igual que Brant et al., que la tortuosidad y dilatación de los vasos son hallazgos frecuentes en la población normal, y no tienen porqué estar asociados a la HHT. La presencia de exudación y neovascularización tampoco creemos que se deba a la propia enfermedad, pero sí consideramos la posibilidad de sangrado. Rinaldi et al. recomiendan el seguimiento periódico de pacientes con HHT en la progresión y desarrollo de alteraciones que puedan comprometer la función visual. En este sentido no encontramos motivo para exploraciones rutinarias en estos pacientes por esta enfermedad, ya que las lesiones que hemos encontrado y las publicadas en la literatura asociadas a la enfermedad no tienen relevancia clínica y raramente comprometen la visión. Por lo tanto, las visitas de screening de estos pacientes no difieren de las de la población normal. Al igual que Geithoff et al., creemos que las lesiones en la vasculatura retiniana que afectan a estos pacientes son estables y raramente comprometen la visión, por lo que no precisan de tratamientos profilácticos. Tampoco creemos necesario incluir la fundoscopia dentro del protocolo de exploración de estos pacientes.

2.4.- AFECTACIÓN OCULAR Y GENÉTICA

Según nuestro estudio, la afectación ocular en la población HHT española está asociada genéticamente a mutaciones en el gen de la *endogлина*. Sólo hay un estudio que haya analizado la relación entre las telangiectasias conjuntivales y el subtipo de HHT, publicado por Letteboer et al. (25). El porcentaje de pacientes con afectación conjuntival y subtipo HHT1 era de 13,4% y de 14,6% en el subtipo HHT2, sin encontrar diferencias en cuanto a sexo, pero sí que las lesiones tendían a ser más frecuentes con la edad, aunque sin diferencia entre ambos subtipos. Sin embargo, como hemos comentado en el apartado 2.1 de la discusión, la exploración no la han realizado oftalmólogos, por lo que los valores de prevalencia no son comparables a los nuestros, y los resultados de la asociación genética tampoco.

Hay varios estudios que han relacionado las telangiectasias mucocutáneas con la mutación genética, pero con varias localizaciones asociadas y no incluyendo la conjuntiva entre ellas. Berg et al. (23) no encuentran diferencias en la presencia de telangiectasias entre ambos subtipos, aunque en su grupo de pacientes son algo más frecuentes en HHT1 (95,92%) que HHT2 (82,35%). No especifican la localización de las telangiectasias, ni si incluyen la conjuntiva. Sí encuentra diferencias entre la edad de inicio de las telangiectasias, y considera así el tipo 1 como un fenotipo más severo. Para Bossler et al. (55) las telangiectasias son igual de comunes en HHT1 y 2. Las localizaciones que estudia son las típicas que se consideran en los

criterios de Curaçao, por lo que no incluye la conjuntiva. Bayrak-Toydemir et al (18) hacen un estudio entre el genotipo y fenotipo de la enfermedad e incluyen telangiectasias localizadas en manos, cara y boca con porcentajes de frecuencia similares en ambos subtipos: 56% en HHT1 y 61% en HHT2. Encuentran un aumento en la frecuencia de estas lesiones con la edad. En cuanto a los síntomas, el sangrado de las telangiectasias presenta un inicio más tardío en HHT2, pero igual de severo que HHT1. Consideran que el subtipo HHT1 padecen lesiones congénitas más grandes que las telangiectasias, y que el HHT2 presenta más riesgo de desarrollar lesiones más pequeñas y difusas, como telangiectasias en mucosas, y de manera más tardía. Sabbà et al. (181) encuentran tasas de telangiectasias en el 93% de HHT1 y 91% de HHT2, no siendo significativas las diferencias entre ambos subtipos. No especifica las localizaciones. Lesca et al. (182) estudian la asociación de telangiectasias en labios, dedos, lengua y nariz, estando presentes en el 97,8% de los HHT1 y en el 93,2% de HHT2, no siendo estas diferencias significativas. La tasa de sangrado es de un 26%, igual en ambos tipos. Apuntan una alta penetrancia en HHT1 con mayor número de telangiectasias en este subtipo.

La mayoría de los estudios agrupan las telangiectasias en piel y mucosas como una única localización y el único que hemos encontrado que analiza estas localizaciones por separado es el de Letteboer et al. (25), en el que la telangiectasias dérmicas son más frecuentes en el subtipo 2, y especifican la localización cara y dedos, con diferencia significativa respecto al subtipo 1. Clínicamente puede no ser relevante, pero desde el punto de vista molecular puede resultar interesante analizar la asociación genética de cada localización por separado para así estudiar qué fase o fases de la angiogénesis o qué mediadores pueden estar implicados en la formación de las lesiones para afectar a una determinada localización. Los autores antes señalados han estudiado las localizaciones en su conjunto, sin encontrar diferencias entre ambos subtipos. Nosotros hemos analizado sólo la localización ocular y hemos encontrado una asociación entre la conjuntiva y el gen de la *endoglina*. Sin embargo Letteboer et al. han encontrado que las telangiectasias en dedos, que en nuestro estudio están asociadas a la ocular, están asociadas al gen *ALK1*, lo que hace sospechar la presencia de alteraciones en algún mediador o en la cascada de señalamiento intracelular tisular-específico.

Aunque en nuestro grupo de pacientes la frecuencia es similar entre los pacientes con lesiones oculares en ambos subtipos de enfermedad (45,71% para HHT1 y 49,52% para HHT2), la diferencia está entre los que no tienen lesiones a este nivel, 28,71% en HHT1 y 65,35% en HHT2. El único estudio que realiza regresión logística es el de Lesca et al., no siendo significativa como ya hemos comentado la asociación. Harían falta estudios más detallados para

comprobar la asociación de las telangiectasias con la mutación genética en otros grupos poblacionales.

Teniendo en cuenta nuestros datos, la presencia o ausencia de telangiectasias conjuntivales puede ayudar a predecir el gen mutado en un paciente si tenemos en cuenta nuestros resultados, de manera que los pacientes con telangiectasias conjuntivales tienen una probabilidad 2 veces mayor de presentar mutaciones en el gen de la endogлина, y un 48% menos de posibilidades de tener el gen *ALK1* mutado. De esta manera la presencia de telangiectasias en conjuntiva podría ser indicativa para iniciar el estudio genético secuenciando primero el gen *ENG*, y en su ausencia iniciar la secuenciación con el gen *ALK1*.

Por otro lado, esta asociación también puede ayudar en la investigación de la fisiopatología de la enfermedad, teniendo en cuenta que mutaciones en el gen de la *endogлина* predisponen a la formación de telangiectasias en la conjuntiva y en cambio mutaciones en *ALK1* no. Habría que esclarecer si dicha predisposición se encuentra en el propio tejido, en algún punto del proceso angiogénico o en los genes modificadores que se cree son responsables de la variabilidad fenotípica de la enfermedad.

2.5.- ASOCIACIÓN CON OTRAS MANIFESTACIONES DE LA ENFERMEDAD

En cuanto a las posibles asociaciones entre las manifestaciones sistémicas de la HHT y la ocular no hemos encontrado publicado ningún estudio de estas características, por lo que este el primero que estudia posibles asociaciones entre lesiones oculares y otros órganos.

2.5.1.- MANIFESTACIONES MUCOCUTÁNEAS

La localización de telangiectasias mucocutáneas más frecuente en nuestro grupo de pacientes, exceptuando las de la mucosa nasal, es la labial, seguido de la mucosa oral y dedos, similar a las frecuencias de estudios previos (8, 24-26). La conjuntiva ocupa el 4º lugar en nuestro estudio, lo que contrasta con otros que han incluido esta localización, como el de Plauchu et al. (8) y Letteboer et al. (25) que, como hemos visto, presentan prevalencias de afectación conjuntival mucho más bajas que en otros estudios en los que la exploración la ha realizado un oftalmólogo.

Además los pacientes con afectación ocular de nuestro estudio presentan con mayor frecuencia telangiectasias en cara y dedos de manera significativa, así como en la

capilaroscopia, aunque la localización facial deja de serlo al ajustarlo por sexo y edad. Hay también una asociación significativa entre la afectación ocular y el sangrado a nivel oral y nasal (telangiectasias en la piel de la nariz, no epistaxis), de manera que los pacientes con lesiones oculares presentan mayor probabilidad de sangrar en estas localizaciones. En principio esta relación no tiene relevancia clínica, ya que estas lesiones carecen de gravedad, pero al estar asociadas con dos de las localizaciones más frecuentes y dada la prevalencia de la afectación ocular y su asociación con la presencia de telangiectasias en cara y dedos, sería interesante la realización de un estudio para valorar incluir la localización “conjuntiva” como una de las típicas en los criterios de Curaçao.

Por otro lado, puede que las telangiectasias de la conjuntiva y las que aparecen en cara y dedos compartan algún mecanismo fisiopatológico común entre estos tejidos que puedan explicar esta asociación y ayuden en futuras investigaciones.

2.5.2.- EPISTAXIS

Al analizar la asociación entre la afectación ocular y la epistaxis, el síntoma más frecuente y típico de la enfermedad, así como con las características de ésta, vemos que la edad de inicio en la aparición de epistaxis es algo mayor en el grupo de los pacientes con lesiones oculares que, aunque no sea significativo, está en relación con la progresión y agravamiento de los signos de la enfermedad (20), así como con la asociación genética de lesiones conjuntivales a HHT1, que, según varios estudios presenta una edad de inicio más temprana para las epistaxis en este subtipo que en HHT2 (18, 23, 181, 182). Esto también está de acuerdo con los resultados en la relación con la edad a la que se precisó del primer ingreso, el número de ingresos al año y el número de transfusiones, aunque sólo es significativa la diferencia entre afectación y no para la edad del primer ingreso. Sin embargo, es similar la edad con la se resolvió el episodio de epistaxis con un primer taponamiento. Aquí pueden entrar otros factores distintos de la cuantía o gravedad de ese episodio, como pueden ser la decisión de realizar taponamiento en vez de buscar otras alternativas, el conocimiento del diagnóstico de la enfermedad de cara a decidir el tratamiento o el sanitario que atendió y realizó el taponamiento.

La mayoría de los pacientes ha tenido episodios de epistaxis leve, y en este grupo hay mayor número de pacientes sin afectación ocular. En los grupos en los que la severidad ha sido moderada o grave aumenta el número de pacientes con lesiones oculares de manera progresiva. Lo mismo ocurre con la asociación con los criterios de Sadick para la epistaxis, pero en este

caso es significativa la relación entre la afectación ocular y la intensidad grado II de epistaxis. Parece que los pacientes que presentan afectación ocular tienen mayor probabilidad de padecer episodios de epistaxis de intensidad moderada.

La asociación significativa con más fuerza que hemos encontrado es para la relación entre la afectación ocular y el grado IVa en las características de las telangiectasias de la mucosa nasal, que son las causantes de los sangrados nasales. Más del doble de los pacientes cuyas telangiectasias nasales están en ese grupo presentan afectación ocular. Sin embargo es más frecuente encontrar grados I, II y III, por lo que no podemos asociar el hecho de tener telangiectasias a nivel ocular para determinar el grado de afectación de la mucosa nasal.

Para la progresión, variaciones y número de taponamientos no hemos encontrado diferencias entre los grupos.

2.5.3.- AFECTACIÓN GASTROINTESTINAL

Según nuestros resultados en cuanto a la relación con el sangrado digestivo, no hay ninguna asociación significativa entre ninguna de las localizaciones del tracto digestivo con la afectación ocular, por lo que ésta no es válida como factor de sospecha diagnóstica de lesiones sangrantes a este nivel. Tampoco hemos encontrado asociación entre la presencia de telangiectasias conjuntivales y las pruebas de detección de telangiectasias a nivel gastrointestinal, por lo que la exploración ocular no nos sirve como indicador de telangiectasias en el tubo digestivo. Esta falta de asociación tampoco tiene justificación genética, ya que incluso en los estudios que analizan la correlación genotipo-fenotipo hay discordancias. El único que asocia el sangrado gastrointestinal con el subtipo 1, que es con el que están asociadas las lesiones oculares de nuestro estudio, es Kjeldsen et al. (183). En su estudio los pacientes con subtipo 1 presentan con más frecuencia historia de sangrado gastrointestinal, así como mayor severidad en dicho síntoma. Sin embargo Sabbà et al. (181) no encuentran diferencias entre los dos subtipos y en los trabajos de Berg et al. (23) y Bayrak-Toydemir et al. (18) aunque es más frecuente el antecedente de sangrado intestinal entre los pacientes con HHT2, esta diferencia no es significativa. Lesca et al. (182) si encuentran mayor frecuencia de sangrado gastrointestinal entre los pacientes con subtipo HHT2 de manera significativa.

2.5.4.- AFECTACIÓN PULMONAR

En cuanto a las pruebas de detección y gradación de MAV en pulmones hemos encontrado asociaciones significativas para las pruebas de ecocardiograma y angiografía pulmonar. Esta asociación es significativa para el grado 4 de ecocardiograma con burbujas, pero el hecho de encontrar lesiones oculares no sirve para predecir las MAVp, ya que la mayoría de los pacientes presenta grados 0, 1 y 2 en dicha prueba. Al analizar la asociación agrupando los grados del ecocardiograma en no tratables (1 y 2) y tratables (3 y 4), la asociación es significativa para el segundo grupo después de ajustar la OR por sexo y edad. En cambio, en el caso de la angiografía pulmonar, la mayoría de los pacientes con lesiones oculares presenta esta prueba patológica, por lo que la exploración oftalmológica tampoco es de utilidad clínica, ya que son pacientes que van a ser ya tratados. Además el número de pacientes es muy bajo, y dado el resto de resultados obtenidos de este estudio, no consideramos necesario la exploración oftalmológica previa, ya que no va a variar la actitud diagnóstica ni terapéutica y los protocolos de detección y actuación en cuanto a la afectación pulmonar están ya establecidos.

En cuanto a la justificación de esta asociación, se debe a que la MAVp están asociadas al tipo HHT1, como demuestran todos los estudios (18, 20, 23, 55, 181-183). Al igual que ocurre con las telangiectasias de localización facial y dedos, habría que buscar un nexo fisiopatológico común entre estas localizaciones que explique estas asociaciones.

2.5.5.- AFECTACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

En cuanto a la afectación del SNC, no hemos encontrado asociación significativa entre las lesiones oculares con hemorragias a nivel cerebral, ni con las pruebas de detección de MAVc, tanto en la RMN como en TC craneal, por lo que la exploración oftalmológica no nos sirve como predictor de lesiones de HHT a este nivel.

Hay estudios que encuentran más afectación del SNC en el subtipo HHT1 de manera significativa, como Bayrak-Toydemir et al. (18) y Sabbà et al. (181). Aunque Lesca et al. (182) y Berg et al. (23) también encuentran una frecuencia de afectación en el SNC mayor para HHT1 que 2, esta diferencia no es significativa. Al contrario de lo que ocurre con la afectación pulmonar, nosotros no hemos encontrado asociación entre las lesiones del SNC y las conjuntivales que puedan apoyar la relación entre dicha afectación y mutación en el gen de la *endogлина*.

2.5.6.- AFECTACIÓN HEPÁTICA Y GENITOURINARIA

Tampoco hemos encontrado asociación entre la presencia de telangiectasias conjuntivales y las pruebas de detección de MAV hepáticas, por lo que tampoco nos sirven de predictor de lesiones a este nivel.

La asociación protectora que parecen tener las lesiones oculares para los niveles altos de bilirrubina pierde fuerza al ser ajustada por edad y sexo. Una razón que podría justificarlo sería la asociación con lesiones hepáticas, pero como hemos visto, no hemos encontrado dicha asociación entre afectación ocular y hepática. Sí podría estar justificado por la asociación con la mutación genética, ya que parece que las malformaciones hepáticas están más asociadas al subtipo HHT2. Bayrak-Toydemir et al. (18) y Sabbá et al. (181) encuentran más afectación hepática en los pacientes con HHT2 con diferencia significativa respecto a HHT1. En el estudio de Lesca et al. (182) y Bossler et al. (55) los pacientes HHT2 también presentan mayor frecuencia de malformaciones hepáticas, pero sin significación estadística. Como hemos visto en nuestro estudio hay una asociación negativa entre la afectación ocular y la mutación en *ALK1*, por lo que los pacientes con telangiectasias conjuntivales, al tener menos probabilidades de presentar este gen mutado, también tendrían menos posibilidades de padecer afectación hepática.

2.6.- AFECTACIÓN OCULAR Y CRITERIOS DE CURAÇAO

Al analizar la asociación entre afectación ocular y los criterios de Curaçao, tampoco hemos encontrado asociaciones. Como hemos visto, las telangiectasias oculares están relacionadas con las faciales y las de los dedos, pero no con el conjunto de telangiectasias típicas que se consideran en los criterios diagnósticos. Tampoco hay una relación con la epistaxis, ya que es la manifestación más frecuente, tanto en afectados como no. En cuanto a las lesiones viscerales, hemos visto que debido a la asociación genética, hay una relación entre las telangiectasias conjuntivales y las pruebas de detección de MAVp, pero no si consideramos el conjunto de lesiones viscerales que consideran los criterios de Curaçao. Por otro lado, todos los pacientes de nuestro estudio menos 1 cumplen el número de criterios necesarios para el diagnóstico, debido a que ya son pacientes con diagnóstico confirmado, y la mayoría cumple 4 criterios. La presencia de telangiectasias conjuntivales tampoco está asociada al número de criterios cumplidos.

El único estudio que ha analizado la posible asociación entre la presencia de lesiones oculares y los criterios de Curaçao es el de Geisthoff et al. Sólo aportan el porcentaje de

pacientes que cumplen el 3º criterio, afectación visceral, que es similar para los pacientes con telangiectasias conjuntivales, 39%, y sin ellas, 41%. Entre nuestro pacientes, aunque también similar, contrasta el dato que la mayoría de ellos, tanto con lesiones oculares como sin ellas, cumplen este criterio, siendo positivo el doble que el de Geisthoff et al., 79,05% de afectados y 73,27% de no afectados. Bossler et al. (55) analizan la asociación de los criterios de Curaçao y el número de criterios cumplidos en función de la mutación genética, no encontrando diferencias entre ambos subtipos de enfermedad, HHT1 y HHT2, por lo que tampoco la asociación con la mutación del gen endoglin y las telangiectasias conjuntivales tiene relación con los criterios.

2.7.- OTRAS ASOCIACIONES

No hemos encontrado asociaciones para el resto de variables analizadas: antecedentes personales, exploración física, análisis de sangre, y valoración de las escalas de vida, por lo que la afectación ocular no nos sirve como indicador de sospecha ni valoración de ninguno de estos parámetros.

3.- PROPUESTAS DE FUTURO

Como ha quedado reflejado en este trabajo, al igual que en el resto, la localización más frecuente de malformaciones vasculares en el ojo es la conjuntiva. Llama la atención que con la rica vascularización que tiene el globo ocular y anejos, siendo la coroides la parte más vascularizada, no hayamos encontrado lesiones en otras localizaciones que no sean la conjuntiva. También, que del 1,12% de prevalencia de afectación retiniana no hayamos encontrado ningún paciente con este tipo de lesiones. En los últimos años se están desarrollando técnicas diagnósticas avanzadas que permiten explorar la retina de manera muy detallada, como la OCT, quedando la AFG, que es una prueba invasiva, relegada a casos concretos. Una nueva modalidad de OCT, la angiográfica, permite estudiar con detalle la vascularización de la retina e incluso la coroides, sin necesidad de administrar contraste y de una manera rápida y cómoda tanto para el paciente como para el explorador. Sería una técnica ideal para completar este estudio y poder valorar con más precisión la presencia de lesiones retinianas.

En cuanto a otras posibilidades ya hemos comentado el interés de incluir la conjuntiva como localización frecuente en los criterios de Curaçao, pero eso también significaría incluir la exploración oftalmológica dentro de los protocolos de HHT, dada la diferencia de prevalencias entre la valoración de un especialista y otro facultativo.

Algunos de los estudios han propuesto posibles asociaciones clínicas con otras patologías que afectan al ojo en la que están implicados moléculas comunes, como el TGF- β , en el glaucoma, película lagrimal y alteraciones del EPR. Aunque nosotros no hemos visto una mayor prevalencia de estas lesiones, al no estar incluido entre los objetivos del estudio, se requieren de otros más detallados para comprobarlo.

Por último, lo que nos resulta más interesante es el hecho de la predilección que tienen estas lesiones por determinados órganos, y dentro del ojo por la conjuntiva y no por otras localizaciones más vascularizadas como la coroides, por lo que esperamos que este trabajo sirva de ayuda en futuros proyectos que intenten esclarecer las moléculas o vías de señalización implicadas en esta predilección órgano-específica.

CONCLUSIONES

PRIMERA

La prevalencia de afectación ocular en la HHT en pacientes españoles es de 50,97%.

SEGUNDA

No hay diferencias en cuanto al sexo para la afectación ocular en la HHT. Los pacientes con lesiones oculares presentan mayor edad media, no habiendo diferencias por grupos de edad.

TERCERA

El tipo de lesión ocular que presentan los pacientes con HHT son telangiectasias conjuntivales con baja tasa de síntomas. No hemos encontrado ninguna lesión a nivel retiniano.

CUARTA

Las lesiones oculares en la población HHT española están asociadas a mutaciones en el gen de la *endogлина* y en el *ALK1*. Así, el gen de la *endogлина* aumenta el riesgo de presentar lesiones oculares, mientras que ser portador del gen *ALK1* mutado disminuye dicho riesgo. De esta manera la presencia de telangiectasias en conjuntiva podría ser indicativa para iniciar el estudio genético secuenciando primero el gen *ENG*, y en su ausencia iniciar la secuenciación con el gen *ALK1*.

QUINTA

La presencia de lesiones oculares incrementa la prevalencia de presentar telangiectasias en dedos. Igualmente, se asocian a la posibilidad de presentar un resultado positivo en la capilaroscopia. En relación a la asociación de la afectación ocular con sangrados en otras localizaciones distintas de la epistaxis, se ha encontrado significación con el sangrado de las lesiones a nivel oral y de la piel de la nariz.

SEXTA

La presencia de lesiones oculares incrementa la prevalencia de padecer una intensidad de la epistaxis de grado II de intensidad según criterios de Sadick respecto al grado I.

SÉPTIMA

Los pacientes con MAVp susceptibles de tratamiento presentan mayores tasas de afectación ocular, pero esta no sirve de indicador para la valoración de sospecha de MAVp ni de su tratamiento.

OCTAVA

No se ha observado una asociación significativa entre la presencia de malformaciones vasculares en el tubo digestivo, hígado, SNC y la afectación ocular. Tampoco se ha encontrado asociación entre los antecedentes personales, exploración física, análisis de sangre, valoración de las escalas de vida y afectación ocular.

NOVENA

Las lesiones oculares en la HHT carecen de gravedad y su presencia no sirve como parámetro de valoración clínica de los pacientes con HHT, por lo que no es necesaria la exploración oftalmológica de rutina en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Weber FP. Multiple hereditary developmental angiomas (telangiectases) of the skin and mucous membranes associated with recurring haemorrhages. . *Lancet* 1907;2:160.
2. Guttmacher AE, Marchuk DA, White RI, Jr. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med*. 1995;333(14):918-24.
3. Miles NE. Hereditary hemorrhagic telangiectasia; report of a case. *Am J Ophthalmol*. 1952;35(4):543-6.
4. Govani FS, Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet*. 2009;17(7):860-71.
5. Westermann CJ, Rosina AF, De Vries V, de Coteau PA. The prevalence and manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia in the Afro-Caribbean population of the Netherlands Antilles: a family screening. *Am J Med Genet A*. 2003;116A(4):324-8.
6. Dakeishi M, Shioya T, Wada Y, Shindo T, Otaka K, Manabe M, et al. Genetic epidemiology of hereditary hemorrhagic telangiectasia in a local community in the northern part of Japan. *Hum Mutat*. 2002;19(2):140-8.
7. Kjeldsen AD, Vase P, Green A. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a population-based study of prevalence and mortality in Danish patients. *J Intern Med*. 1999;245(1):31-9.
8. Plauchu H, de Chadarevian JP, Bideau A, Robert JM. Age-related clinical profile of hereditary hemorrhagic telangiectasia in an epidemiologically recruited population. *Am J Med Genet*. 1989;32(3):291-7.
9. Guttmacher AE, McKinnon WC, Upton MD. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: a disorder in search of the genetics community. *Am J Med Genet*. 1994;52(2):252-3.
10. Morales C, Megía López R., Del Valle Zapico, A., Mazón Gutiérrez, A., García Mantilla, J., Rama Quintela, J. . La enfermedad de Rendu-Osler Weber (telangiectasia hemorrágica hereditaria). Presentación de 30 casos. . *Acta Otorrinolaringol Esp*. 1997;48(8):5.
11. Abdalla SA, Geisthoff UW, Bonneau D, Plauchu H, McDonald J, Kennedy S, et al. Visceral manifestations in hereditary haemorrhagic telangiectasia type 2. *J Med Genet*. 2003;40(7):494-502.
12. Abdalla SA, Pece-Barbara N, Vera S, Tapia E, Paez E, Bernabeu C, et al. Analysis of ALK-1 and endoglin in newborns from families with hereditary hemorrhagic telangiectasia type 2. *Hum Mol Genet*. 2000;9(8):1227-37.
13. Letteboer TG, Zewald RA, Kamping EJ, de Haas G, Mager JJ, Snijder RJ, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: ENG and ALK-1 mutations in Dutch patients. *Hum Genet*. 2005;116(1-2):8-16.
14. Lastella P, Sabba C, Lenato GM, Resta N, Lattanzi W, Gallitelli M, et al. Endoglin gene mutations and polymorphisms in Italian patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Clin Genet*. 2003;63(6):536-40.
15. Olivieri C, Mira E, Delu G, Pagella F, Zambelli A, Malvezzi L, et al. Identification of 13 new mutations in the ACVRL1 gene in a group of 52 unselected Italian patients affected by hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet*. 2002;39(7):E39.
16. Lesca G, Plauchu H, Coulet F, Lefebvre S, Plessis G, Odent S, et al. Molecular screening of ALK1/ACVRL1 and ENG genes in hereditary hemorrhagic telangiectasia in France. *Hum Mutat*. 2004;23(4):289-99.
17. Fernandez LA, Sanz-Rodríguez F, Zarrabeitia R, Perez-Molino A, Morales C, Restrepo CM, et al. Mutation study of Spanish patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and expression analysis of Endoglin and ALK1. *Hum Mutat*. 2006;27(3):295.
18. Bayrak-Toydemir P, McDonald J, Markewitz B, Lewin S, Miller F, Chou LS, et al. Genotype-phenotype correlation in hereditary hemorrhagic telangiectasia: mutations and manifestations. *Am J Med Genet A*. 2006;140(5):463-70.
19. OS AA, Friedman CM, White RI, Jr. The natural history of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope*. 1991;101(9):977-80.

20. McDonald JE, Miller FJ, Hallam SE, Nelson L, Marchuk DA, Ward KJ. Clinical manifestations in a large hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) type 2 kindred. *Am J Med Genet.* 2000;93(4):320-7.
21. Geithoff UW, Heckmann K, D'Amelio R, Grunewald S, Knobber D, Falkai P, et al. Health-related quality of life in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;136(5):726-33; discussion 34-5.
22. Garg N, Khunger M, Gupta A, Kumar N. Optimal management of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Blood Med.* 2014;5:191-206.
23. Berg J, Porteous M, Reinhardt D, Gallione C, Holloway S, Umasunthar T, et al. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a questionnaire based study to delineate the different phenotypes caused by endoglin and ALK1 mutations. *J Med Genet.* 2003;40(8):585-90.
24. Folz BJ, Lippert BM, Wollstein AC, Tennie J, Happle R, Werner JA. Mucocutaneous telangiectases of the head and neck in individuals with hereditary hemorrhagic telangiectasia -- analysis of distribution and symptoms. *Eur J Dermatol.* 2004;14(6):407-11.
25. Letteboer TG, Mager HJ, Snijder RJ, Lindhout D, Ploos van Amstel HK, Zanen P, et al. Genotype-phenotype relationship for localization and age distribution of telangiectases in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Med Genet A.* 2008;146A(21):2733-9.
26. Porteous ME, Burn J, Proctor SJ. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a clinical analysis. *J Med Genet.* 1992;29(8):527-30.
27. Mager JJ, Westermann CJ. Value of capillary microscopy in the diagnosis of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Arch Dermatol.* 2000;136(6):732-4.
28. Lyons GD, Owens RE, Mouney DF. Argon laser destruction of cutaneous telangiectatic lesions. *Laryngoscope.* 1981;91(8):1322-5.
29. Michel JL. Treatment of hemangiomas with 595 nm pulsed dye laser dermobeam. *Eur J Dermatol.* 2003;13(2):136-41.
30. Olitsky SE. Topical timolol for the treatment of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Otolaryngol.* 2012;33(3):375-6.
31. Ingrosso M, Sabba C, Pisani A, Principi M, Gallitelli M, Cirulli A, et al. Evidence of small-bowel involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a capsule-endoscopic study. *Endoscopy.* 2004;36(12):1074-9.
32. Kjeldsen AD, Kjeldsen J. Gastrointestinal bleeding in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(2):415-8.
33. Wong HH, Chan RP, Klatt R, Faughnan ME. Idiopathic pulmonary arteriovenous malformations: clinical and imaging characteristics. *Eur Respir J.* 2011;38(2):368-75.
34. van Gent MW, Post MC, Snijder RJ, Westermann CJ, Plokker HW, Mager JJ. Real prevalence of pulmonary right-to-left shunt according to genotype in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia: a transthoracic contrast echocardiography study. *Chest.* 2010;138(4):833-9.
35. Cottin V, Plauchu H, Bayle JY, Barthelet M, Revel D, Cordier JF. Pulmonary arteriovenous malformations in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(9):994-1000.
36. Koppen S, Korver CR, Dalinghaus M, Westermann CJ. Neonatal pulmonary arteriovenous malformation in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002;87(3):F226-7.
37. Begbie ME, Wallace GM, Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): a view from the 21st century. *Postgrad Med J.* 2003;79(927):18-24.
38. Post MC, Thijs V, Schonewille WJ, Budts W, Snijder RJ, Plokker HW, et al. Embolization of pulmonary arteriovenous malformations and decrease in prevalence of migraine. *Neurology.* 2006;66(2):202-5.
39. Post MC, van Gent MW, Plokker HW, Westermann CJ, Kelder JC, Mager JJ, et al. Pulmonary arteriovenous malformations associated with migraine with aura. *Eur Respir J.* 2009;34(4):882-7.

40. Santhirapala V, Chamali B, McKernan H, Tighe HC, Williams LC, Springett JT, et al. Orthodeoxia and postural orthostatic tachycardia in patients with pulmonary arteriovenous malformations: a prospective 8-year series. *Thorax*. 2014;69(11):1046-7.
41. Shovlin CL, Sodhi V, McCarthy A, Lasjaunias P, Jackson JE, Sheppard MN. Estimates of maternal risks of pregnancy for women with hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): suggested approach for obstetric services. *BJOG*. 2008;115(9):1108-15.
42. Chadha D, Handa A, Kumar A. Pulmonary hypertension in a patient with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *BMJ Case Rep*. 2013;2013.
43. Montani D, Price LC, Girerd B, Chinet T, Lacombe P, Simonneau G, et al. Fatal rupture of pulmonary arteriovenous malformation in hereditary haemorrhagic telangiectasis and severe PAH. *Eur Respir Rev*. 2009;18(111):42-6.
44. Sharma KB, Forkert L. Massive pulmonary hemorrhage from dual circulation pulmonary arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Can Respir J*. 2004;11(8):597-8.
45. Haitjema T, Disch F, Overtom TT, Westermann CJ, Lammers JW. Screening family members of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Med*. 1995;99(5):519-24.
46. Fulbright RK, Chaloupka JC, Putman CM, Sze GK, Merriam MM, Lee GK, et al. MR of hereditary hemorrhagic telangiectasia: prevalence and spectrum of cerebrovascular malformations. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1998;19(3):477-84.
47. Morgan T, McDonald J, Anderson C, Ismail M, Miller F, Mao R, et al. Intracranial hemorrhage in infants and children with hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome). *Pediatrics*. 2002;109(1):E12.
48. Ianora AA, Memeo M, Sabba C, Cirulli A, Rotondo A, Angelelli G. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: multi-detector row helical CT assessment of hepatic involvement. *Radiology*. 2004;230(1):250-9.
49. Buscarini E, Danesino C, Olivieri C, Lupinacci G, De Grazia F, Reduzzi L, et al. Doppler ultrasonographic grading of hepatic vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia -- results of extensive screening. *Ultraschall Med*. 2004;25(5):348-55.
50. De Cenzo JM, Morrisseau PM, Marrocco G. Osler-Weber-Rendu syndrome. Urologist's view. *Urology*. 1975;5(4):549-52.
51. Ziani M, Valignat C, Lopez JG, Ruffion A, Plauchu H, Perrin P. Renal arteriovenous malformation requiring surgery in Rendu-Osler-Weber disease (hereditary hemorrhagic telangiectasia). *J Urol*. 2000;164(4):1292-3.
52. Cerra Pohl A, Werner JA, Folz BJ. [Screening for systemic manifestations of vascular malformations in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler disease)]. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2008;59(9):463-8.
53. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJ, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet*. 2000;91(1):66-7.
54. Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, Geisthoff UW, McDonald J, Proctor DD, et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet*. 2011;48(2):73-87.
55. Bossler AD, Richards J, George C, Godmilow L, Ganguly A. Novel mutations in ENG and ACVRL1 identified in a series of 200 individuals undergoing clinical genetic testing for hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT): correlation of genotype with phenotype. *Hum Mutat*. 2006;27(7):667-75.
56. Prigoda NL, Savas S, Abdalla SA, Piovesan B, Rushlow D, Vandezande K, et al. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: mutation detection, test sensitivity and novel mutations. *J Med Genet*. 2006;43(9):722-8.
57. Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev*. 2010;24(6):203-19.

58. Silva BM, Hosman AE, Devlin HL, Shovlin CL. Lifestyle and dietary influences on nosebleed severity in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope*. 2013;123(5):1092-9.
59. Karapantzios I, Tsimpiris N, Goulis DG, Van Hoecke H, Van Cauwenberge P, Danielides V. Management of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia by Nd:YAG laser and quality of life assessment using the HR-QoL questionnaire. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2005;262(10):830-3.
60. Fiorella ML, Ross D, Henderson KJ, White RI, Jr. Outcome of septal dermoplasty in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope*. 2005;115(2):301-5.
61. Richer SL, Geisthoff UW, Livada N, Ward PD, Johnson L, Mainka A, et al. The Young's procedure for severe epistaxis from hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Rhinol Allergy*. 2012;26(5):401-4.
62. Elden L, Montanera W, Terbrugge K, Willinsky R, Lasjaunias P, Charles D. Angiographic embolization for the treatment of epistaxis: a review of 108 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994;111(1):44-50.
63. Mortuaire G, Boute O, Hatron PY, Chevalier D. Pilot study of submucosal radiofrequency for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Rhinology*. 2013;51(4):355-60.
64. Dupuis-Girod S, Ginon I, Saurin JC, Marion D, Guillot E, Decullier E, et al. Bevacizumab in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and severe hepatic vascular malformations and high cardiac output. *JAMA*. 2012;307(9):948-55.
65. Simonds J, Miller F, Mandel J, Davidson TM. The effect of bevacizumab (Avastin) treatment on epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope*. 2009;119(5):988-92.
66. Karnezis TT, Davidson TM. Efficacy of intranasal Bevacizumab (Avastin) treatment in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia-associated epistaxis. *Laryngoscope*. 2011;121(3):636-8.
67. Chen St, Karnezis T, Davidson TM. Safety of intranasal Bevacizumab (Avastin) treatment in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia-associated epistaxis. *Laryngoscope*. 2011;121(3):644-6.
68. Riss D, Burian M, Wolf A, Kranebitter V, Kaider A, Arnoldner C. Intranasal submucosal bevacizumab for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Head Neck*. 2015;37(6):783-7.
69. Franchini M, Frattini F, Crestani S, Bonfanti C. Novel treatments for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a systematic review of the clinical experience with thalidomide. *J Thromb Thrombolysis*. 2013;36(3):355-7.
70. Lebrin F, Srun S, Raymond K, Martin S, van den Brink S, Freitas C, et al. Thalidomide stimulates vessel maturation and reduces epistaxis in individuals with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Nat Med*. 2010;16(4):420-8.
71. Jameson JJ, Cave DR. Hormonal and antihormonal therapy for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope*. 2004;114(4):705-9.
72. Yaniv E, Preis M, Shevro J, Nageris B, Hadar T. Anti-estrogen therapy for hereditary hemorrhagic telangiectasia - a long-term clinical trial. *Rhinology*. 2011;49(2):214-6.
73. Albinana V, Bernabeu-Herrero ME, Zarrabeitia R, Bernabeu C, Botella LM. Estrogen therapy for hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT): Effects of raloxifene, on Endoglin and ALK1 expression in endothelial cells. *Thromb Haemost*. 2010;103(3):525-34.
74. Geisthoff UW, Seyfert UT, Kubler M, Bieg B, Plinkert PK, König J. Treatment of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia with tranexamic acid - a double-blind placebo-controlled cross-over phase IIIB study. *Thromb Res*. 2014;134(3):565-71.
75. Korzenik JR, Topazian MD, White R. Treatment of bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia with aminocaproic acid. *N Engl J Med*. 1994;331(18):1236.

76. Proctor DD, Henderson KJ, Dziura JD, Longacre AV, White RI, Jr. Enteroscopic evaluation of the gastrointestinal tract in symptomatic patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39(2):115-9.
77. Canzonieri C, Centenara L, Ornati F, Pagella F, Matti E, Alvisi C, et al. Endoscopic evaluation of gastrointestinal tract in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and correlation with their genotypes. *Genet Med.* 2014;16(1):3-10.
78. Dunlop MG, British Society for G, Association of Coloproctology for Great B, Ireland. Guidance on gastrointestinal surveillance for hereditary non-polyposis colorectal cancer, familial adenomatous polyposis, juvenile polyposis, and Peutz-Jeghers syndrome. *Gut.* 2002;51 Suppl 5:V21-7.
79. Shovlin CL, Letarte M. Hereditary haemorrhagic telangiectasia and pulmonary arteriovenous malformations: issues in clinical management and review of pathogenic mechanisms. *Thorax.* 1999;54(8):714-29.
80. Barzilai B, Waggoner AD, Spessert C, Picus D, Goodenberger D. Two-dimensional contrast echocardiography in the detection and follow-up of congenital pulmonary arteriovenous malformations. *Am J Cardiol.* 1991;68(15):1507-10.
81. Perez del Molino A, Zarrabeitia R, Fernandez A. [Hereditary hemorrhagic telangiectasia]. *Med Clin (Barc).* 2005;124(15):583-7.
82. Shovlin CL, Jackson JE, Bamford KB, Jenkins IH, Benjamin AR, Ramadan H, et al. Primary determinants of ischaemic stroke/brain abscess risks are independent of severity of pulmonary arteriovenous malformations in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Thorax.* 2008;63(3):259-66.
83. Woodward CS, Pyeritz RE, Chittams JL, Trerotola SO. Treated pulmonary arteriovenous malformations: patterns of persistence and associated retreatment success. *Radiology.* 2013;269(3):919-26.
84. Willemse RB, Mager JJ, Westermann CJ, Overtom TT, Mauser H, Wolbers JG. Bleeding risk of cerebrovascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Neurosurg.* 2000;92(5):779-84.
85. Kano H, Kondziolka D, Flickinger JC, Park KJ, Iyer A, Yang HC, et al. Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations after embolization: a case-control study. *J Neurosurg.* 2012;117(2):265-75.
86. Brown RD, Jr., Flemming KD, Meyer FB, Cloft HJ, Pollock BE, Link ML. Natural history, evaluation, and management of intracranial vascular malformations. *Mayo Clin Proc.* 2005;80(2):269-81.
87. Buscarini E, Plauchu H, Garcia Tsao G, White RI, Jr., Sabba C, Miller F, et al. Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: consensus recommendations. *Liver Int.* 2006;26(9):1040-6.
88. Lerut J, Orlando G, Adam R, Sabba C, Pfitzmann R, Klempnauer J, et al. Liver transplantation for hereditary hemorrhagic telangiectasia: Report of the European liver transplant registry. *Ann Surg.* 2006;244(6):854-62; discussion 62-4.
89. Chavan A, Luthe L, Gebel M, Barg-Hock H, Seifert H, Raab R, et al. Complications and clinical outcome of hepatic artery embolisation in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Eur Radiol.* 2013;23(4):951-7.
90. Chavan A, Caselitz M, Gratz KF, Lotz J, Kirchhoff T, Piso P, et al. Hepatic artery embolization for treatment of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and symptomatic hepatic vascular malformations. *Eur Radiol.* 2004;14(11):2079-85.
91. Krings T, Chng SM, Ozanne A, Alvarez H, Rodesch G, Lasjaunias PL. Hereditary hemorrhagic telangiectasia in children: endovascular treatment of neurovascular malformations: results in 31 patients. *Neuroradiology.* 2005;47(12):946-54.
92. Sabba C, Pasculli G, Suppressa P, D'Ovidio F, Lenato GM, Resta F, et al. Life expectancy in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *QJM.* 2006;99(5):327-34.

93. De Gussem EM, EC, Westermann CJJ, Fauhnman ME, Mager JJ. Life expectancy of parents with hereditary hemorrhagic telangiectasia 8th International Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Scientific Conference; 27-31/5/2009; Santander, Spain: Hematology Meeting Reports 2009. p. 11-2.
94. Goodwing J. NR, Edwards C., Faughnan ME. Survival in hereditary hemorrhagic telangiectasia 8th International Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Scientific Conference; 27-31/5/2009; Santander, Spain Hematology Meeting Reports; 2009
95. Karabegovic A, Shinawi M, Cymerman U, Letarte M. No live individual homozygous for a novel endoglin mutation was found in a consanguineous Arab family with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet.* 2004;41(11):e119.
96. El-Harith el HA, Kuhnau W, Schmidtke J, Gadzicki D, Ahmed M, Krawczak M, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia is caused by the Q490X mutation of the ACVRL1 gene in a large Arab family: support of homozygous lethality. *Eur J Med Genet.* 2006;49(4):323-30.
97. Wooderchak W, Gedge F, McDonald M, Krautscheid P, Wang X, Malkiewicz J, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: two distinct ENG deletions in one family. *Clin Genet.* 2010;78(5):484-9.
98. McAllister KA, Grogg KM, Johnson DW, Gallione CJ, Baldwin MA, Jackson CE, et al. Endoglin, a TGF-beta binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1. *Nat Genet.* 1994;8(4):345-51.
99. Johnson DW, Berg JN, Baldwin MA, Gallione CJ, Marondel I, Yoon SJ, et al. Mutations in the activin receptor-like kinase 1 gene in hereditary haemorrhagic telangiectasia type 2. *Nat Genet.* 1996;13(2):189-95.
100. Gallione CJ, Repetto GM, Legius E, Rustgi AK, Schelley SL, Tejpar S, et al. A combined syndrome of juvenile polyposis and hereditary haemorrhagic telangiectasia associated with mutations in MADH4 (SMAD4). *Lancet.* 2004;363(9412):852-9.
101. Wooderchak-Donahue WL, McDonald J, O'Fallon B, Upton PD, Li W, Roman BL, et al. BMP9 mutations cause a vascular-anomaly syndrome with phenotypic overlap with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Hum Genet.* 2013;93(3):530-7.
102. Cole SG, Begbie ME, Wallace GM, Shovlin CL. A new locus for hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT3) maps to chromosome 5. *J Med Genet.* 2005;42(7):577-82.
103. Bayrak-Toydemir P, McDonald J, Akarsu N, Toydemir RM, Calderon F, Tuncali T, et al. A fourth locus for hereditary hemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 7. *Am J Med Genet A.* 2006;140(20):2155-62.
104. McDonald J, Wooderchak-Donahue W, VanSant Webb C, Whitehead K, Stevenson DA, Bayrak-Toydemir P. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: genetics and molecular diagnostics in a new era. *Front Genet.* 2015;6:1.
105. ENG Mutation Database [Internet]. 2015 [cited 25/9/2015]. Available from: http://www.arup.utah.edu/database/ENG/ENG_welcome.php.
106. Acvrl1 Mutation Database [Internet]. 2015 [cited 25/9/2015]. Available from: http://www.arup.utah.edu/database/ACVRL1/ACVRL1_welcome.php.
107. Abdalla SA, Letarte M. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: current views on genetics and mechanisms of disease. *J Med Genet.* 2006;43(2):97-110.
108. McDonald J, Damjanovich K, Millson A, Wooderchak W, Chibuk JM, Stevenson DA, et al. Molecular diagnosis in hereditary hemorrhagic telangiectasia: findings in a series tested simultaneously by sequencing and deletion/duplication analysis. *Clin Genet.* 2011;79(4):335-44.
109. Gedge F, McDonald J, Phansalkar A, Chou LS, Calderon F, Mao R, et al. Clinical and analytical sensitivities in hereditary hemorrhagic telangiectasia testing and a report of de novo mutations. *J Mol Diagn.* 2007;9(2):258-65.
110. Best DH, Vaughn C, McDonald J, Damjanovich K, Runo JR, Chibuk JM, et al. Mosaic ACVRL1 and ENG mutations in hereditary haemorrhagic telangiectasia patients. *J Med Genet.* 2011;48(5):358-60.

111. Wooderchak W, Spencer, Z., Crockett, D. K., McDonald, J., and Bayrak-Toydemir, P. . Repository of SMAD4 mutations: eference for genotype/phenotype correlation. . *Journal of Data Mining in Genomics & Proteonics* 2010;1(1).
112. Gallione C, Aylsworth AS, Beis J, Berk T, Bernhardt B, Clark RD, et al. Overlapping spectra of SMAD4 mutations in juvenile polyposis (JP) and JP-HHT syndrome. *Am J Med Genet A*. 2010;152A(2):333-9.
113. Rigelsky CM, Jennings C, Lehtonen R, Minai OA, Eng C, Aldred MA. BMPR2 mutation in a patient with pulmonary arterial hypertension and suspected hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Med Genet A*. 2008;146A(19):2551-6.
114. Trembath RC, Thomson JR, Machado RD, Morgan NV, Atkinson C, Winship I, et al. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med*. 2001;345(5):325-34.
115. Benzinou M, Clermont FF, Letteboer TG, Kim JH, Espejel S, Harradine KA, et al. Mouse and human strategies identify PTPN14 as a modifier of angiogenesis and hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Nat Commun*. 2012;3:616.
116. Kawasaki K, Freimuth J, Meyer DS, Lee MM, Tochimoto-Okamoto A, Benzinou M, et al. Genetic variants of Adam17 differentially regulate TGFbeta signaling to modify vascular pathology in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(21):7723-8.
117. Fawcett DW. *Tratado de Histología* 12 ed 1988.
118. Chrysant SG. Vascular remodeling: the role of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am Heart J*. 1998;135(2 Pt 2):S21-30.
119. Braverman IM, Sibley J. Ultrastructural and three-dimensional analysis of the contractile cells of the cutaneous microvasculature. *J Invest Dermatol*. 1990;95(1):90-6.
120. Parra JA, Bueno J, Zarauza J, Farinas-Alvarez C, Cuesta JM, Ortiz P, et al. Graded contrast echocardiography in pulmonary arteriovenous malformations. *Eur Respir J*. 2010;35(6):1279-85.
121. Owens CD. Adaptive changes in autogenous vein grafts for arterial reconstruction: clinical implications. *J Vasc Surg*. 2010;51(3):736-46.
122. Hales MR. Multiple small arteriovenous fistulae of the lungs. *Am J Pathol*. 1956;32(5):927-43.
123. Massague J. The transforming growth factor-beta family. *Annu Rev Cell Biol*. 1990;6:597-641.
124. Pepper MS. Transforming growth factor-beta: vasculogenesis, angiogenesis, and vessel wall integrity. *Cytokine Growth Factor Rev*. 1997;8(1):21-43.
125. Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature*. 2011;473(7347):298-307.
126. Goumans MJ, Lebrin F, Valdimarsdottir G. Controlling the angiogenic switch: a balance between two distinct TGF- β receptor signaling pathways. *Trends Cardiovasc Med*. 2003;13(7):301-7.
127. ten Dijke P, Hill CS. New insights into TGF-beta-Smad signalling. *Trends Biochem Sci*. 2004;29(5):265-73.
128. Wrana JL, Attisano L, Wieser R, Ventura F, Massague J. Mechanism of activation of the TGF-beta receptor. *Nature*. 1994;370(6488):341-7.
129. Derynck R, Zhang YE. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF-beta family signalling. *Nature*. 2003;425(6958):577-84.
130. Nakao A, Imamura T, Souchelnytskyi S, Kawabata M, Ishisaki A, Oeda E, et al. TGF-beta receptor-mediated signalling through Smad2, Smad3 and Smad4. *EMBO J*. 1997;16(17):5353-62.
131. Suzuki C, Murakami G, Fukuchi M, Shimanuki T, Shikauchi Y, Imamura T, et al. Smurf1 regulates the inhibitory activity of Smad7 by targeting Smad7 to the plasma membrane. *J Biol Chem*. 2002;277(42):39919-25.
132. Shi W, Sun C, He B, Xiong W, Shi X, Yao D, et al. GADD34-PP1c recruited by Smad7 dephosphorylates TGFbeta type I receptor. *J Cell Biol*. 2004;164(2):291-300.

133. Blanco FJ, Santibanez JF, Guerrero-Esteo M, Langa C, Vary CP, Bernabeu C. Interaction and functional interplay between endoglin and ALK-1, two components of the endothelial transforming growth factor-beta receptor complex. *J Cell Physiol.* 2005;204(2):574-84.
134. Fernández-L A, Sanz-Rodríguez, F., Blanco, FJ., Bernabéu, C., Botella, LM. . Hereditary hemorrhagic telangiectasia, a vascular dysplasia affecting the TGF- β signaling pathway *Clinical Medicine & Research* 2005;4(1):13.
135. Matsubara S, Bourdeau A, terBrugge KG, Wallace C, Letarte M. Analysis of endoglin expression in normal brain tissue and in cerebral arteriovenous malformations. *Stroke.* 2000;31(11):2653-60.
136. Bourdeau A, Cymerman U, Paquet ME, Meschino W, McKinnon WC, Guttmacher AE, et al. Endoglin expression is reduced in normal vessels but still detectable in arteriovenous malformations of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia type 1. *Am J Pathol.* 2000;156(3):911-23.
137. Bourdeau A, Dumont DJ, Letarte M. A murine model of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Clin Invest.* 1999;104(10):1343-51.
138. Srinivasan S, Hanes MA, Dickens T, Porteous ME, Oh SP, Hale LP, et al. A mouse model for hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) type 2. *Hum Mol Genet.* 2003;12(5):473-82.
139. Satomi J, Mount RJ, Toporsian M, Paterson AD, Wallace MC, Harrison RV, et al. Cerebral vascular abnormalities in a murine model of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Stroke.* 2003;34(3):783-9.
140. Park SO, Wankhede M, Lee YJ, Choi EJ, Fliess N, Choe SW, et al. Real-time imaging of de novo arteriovenous malformation in a mouse model of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Clin Invest.* 2009;119(11):3487-96.
141. Mahmoud M, Allinson KR, Zhai Z, Oakenfull R, Ghandi P, Adams RH, et al. Pathogenesis of arteriovenous malformations in the absence of endoglin. *Circ Res.* 2010;106(8):1425-33.
142. Park SO, Lee YJ, Seki T, Hong KH, Fliess N, Jiang Z, et al. ALK5- and TGFBR2-independent role of ALK1 in the pathogenesis of hereditary hemorrhagic telangiectasia type 2. *Blood.* 2008;111(2):633-42.
143. Carvalho RL, Jonker L, Goumans MJ, Larsson J, Bouwman P, Karlsson S, et al. Defective paracrine signalling by TGF β in yolk sac vasculature of endoglin mutant mice: a paradigm for hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Development.* 2004;131(24):6237-47.
144. Mahmoud M, Borthwick GM, Hislop AA, Arthur HM. Endoglin and activin receptor-like-kinase 1 are co-expressed in the distal vessels of the lung: implications for two familial vascular dysplasias, HHT and PAH. *Lab Invest.* 2009;89(1):15-25.
145. Gerhardt H, Golding M, Fruttiger M, Ruhrberg C, Lundkvist A, Abramsson A, et al. VEGF guides angiogenic sprouting utilizing endothelial tip cell filopodia. *J Cell Biol.* 2003;161(6):1163-77.
146. Gaengel K, Genove G, Armulik A, Betsholtz C. Endothelial-mural cell signaling in vascular development and angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(5):630-8.
147. Sato Y, Rifkin DB. Inhibition of endothelial cell movement by pericytes and smooth muscle cells: activation of a latent transforming growth factor-beta 1-like molecule by plasmin during co-culture. *J Cell Biol.* 1989;109(1):309-15.
148. Vase I, Vase P. Ocular lesions in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1979;57(6):1084-90.
149. Knox FA, Frazer DG. Ophthalmic presentation of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Eye (Lond).* 2004;18(9):947-9.
150. Soong HK, Pollock DA. Hereditary hemorrhagic telangiectasia diagnosed by the ophthalmologist. *Cornea.* 2000;19(6):849-50.

151. Pizzamiglio-Martin C, Gil-Cazorla R, Guzman-Glazquez J. [Ophthalmologic diagnosis of hereditary hemorrhagic telangiectasia or Rendu-Osler-Weber disease]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2008;83(6):381-4.
152. Hackelton KL. Acute visual loss as the presenting complaint of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Am Board Fam Med*. 2006;19(6):637-40.
153. AAO. Fundamentos y principios de oftalmología In: Elsevier, editor. *Curso de Ciencias Básicas y Clínicas 2007-2008* p. 5-92
154. Garner LL, Grossmann EE. Hereditary hemorrhagic telangiectass; with beta irradiation of a conjunctival lesion. *Am J Ophthalmol*. 1956;41(4):672-9.
155. AAO. Enfermedades externas y córnea In: Elsevier, editor. *Curso de Ciencias Básicas y Clínicas 2007-2008 ed2008* p. 90-1.
156. Duke-Elder S. Diseases of the Outer Eye. Conjunctiva. . In: Duke-Elder S, editor. *System of Ophthalmology*. London: Henry Kimpton; 1977. p. 37-8
157. Brant AM, Schachat AP, White RI. Ocular manifestations in hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber disease). *Am J Ophthalmol*. 1989;107(6):642-6.
158. Geisthoff UW, Hille K, Ruprecht KW, Verse T, Plinkert PK. Prevalence of ocular manifestations in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007;245(8):1141-4.
159. Rinaldi M, Buscarini E, Danesino C, Chiosi F, De Benedictis A, Porcellini A, et al. Ocular manifestations in hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber disease): a case-series. *Ophthalmic Genet*. 2011;32(1):12-7.
160. Mahmoud TH, Deramo VA, Kim T, Fekrat S. Intraoperative choroidal hemorrhage in the Osler-Rendu-Weber syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2002;133(2):282-4.
161. Tsai DC, Wang AG, Lee AF, Hsu WM, Liu JH, Yen MY. Choroidal telangiectasia in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Eye (Lond)*. 2002;16(1):92-4.
162. Van Went C, Ozanne A, Saliou G, Dethorey G, De Monchy I, Krings T, et al. Spontaneous thrombosis of an orbital arteriovenous malformation revealing hereditary haemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber disease). A case report. *Interv Neuroradiol*. 2011;17(4):466-71.
163. Eriksson A, Fagerholm P, Olsson K. Keratouveitis--two families with a dominantly inherited disorder. *Acta Ophthalmol Scand*. 1996;74(5):473-7.
164. Wolper J, Laibson PR. Hereditary hemorrhagic telangiectasis (Rendu-Osler-Weber disease) with filamentary keratitis. *Arch Ophthalmol*. 1969;81(2):272-7.
165. Badia X, Roset M, Montserrat S, Herdman M, Segura A. [The Spanish version of EuroQol: a description and its applications. European Quality of Life scale]. *Med Clin (Barc)*. 1999;112 Suppl 1:79-85.
166. Sadick H, Naim R, Oulmi J, Hormann K, Bergler W. Plasma surgery and topical estriol: effects on the nasal mucosa and long-term results in patients with Osler's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;129(3):233-8.
167. Michels NA. Newer anatomy of the liver and its variant blood supply and collateral circulation. *Am J Surg*. 1966;112(3):337-47.
168. Landau J, Nelken E, Davis E. Hereditary haemorrhagic telangiectasia; with retinal and conjunctival lesions. *Lancet*. 1956;271(6936):230-1.
169. Pandolfi M, Ehinger B. Conjunctival bleeding in Osler's disease with associated platelet dysfunction. A case report. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1978;56(1):75-82.
170. Sadick H, Riedel F, Naim R, Goessler U, Hormann K, Hafner M, et al. Patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia have increased plasma levels of vascular endothelial growth factor and transforming growth factor-beta1 as well as high ALK1 tissue expression. *Haematologica*. 2005;90(6):818-28.
171. Krizova D, Vokrojova M, Liehneova K, Studeny P. Treatment of Corneal Neovascularization Using Anti-VEGF Bevacizumab. *J Ophthalmol*. 2014;2014:178132.

172. Kasetsuwan N, Reinprayoon U, Satitpitakul V. Prevention of Recurrent Pterygium with Topical Bevacizumab 0.05% Eye Drops: A Randomized Controlled Trial. *Clin Ther.* 2015;37(10):2347-51.
173. Latour J, Carrión, S. . Hemorragias recidivantes de vitreo por enfermedad de Rendu-Osler *Revista Clínica Española* 1945;18(6):415.
174. Iñigo L. Manifestaciones oftalmológicas en la enfermedad de Rendu-Osler XXVIII Congreso de la Sociedad Oftalmológica Hispano-Americana 4-9 de Septiembre de 1950; Santander 1950.
175. Forker EL, Bean WB. Retinal arteriovenous aneurysm in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Arch Intern Med.* 1963;111:778-83.
176. Davis DG, Smith JL. Retinal involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Arch Ophthalmol.* 1971;85(5):618-21 *passim*.
177. Ugurlu N, Emre S, Yulek F, Akcay EK, Sengun A. Hereditary hemorrhagic telangiectasia with multiple fusiform retinal aneurysms. *J Ocul Biol Dis Infor.* 2012;5(2):48-50.
178. Mennel S, Hoerle S, Meyer CH. Photodynamic therapy in symptomatic parafoveal telangiectasia secondary to Osler-Rendu-Weber disease. *Acta Ophthalmol Scand.* 2006;84(2):273-5.
179. Kuchtey RW, Naratadam GT, Kuchtey J. Severe open angle glaucoma in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Clin Case Rep.* 2015;3(9):725-7.
180. Fuchshofer R, Tamm ER. The role of TGF-beta in the pathogenesis of primary open-angle glaucoma. *Cell Tissue Res.* 2012;347(1):279-90.
181. Sabba C, Pasculli G, Lenato GM, Suppressa P, Lastella P, Memeo M, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: clinical features in ENG and ALK1 mutation carriers. *J Thromb Haemost.* 2007;5(6):1149-57.
182. Lesca G, Olivieri C, Burnichon N, Pagella F, Carette MF, Gilbert-Dussardier B, et al. Genotype-phenotype correlations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: data from the French-Italian HHT network. *Genet Med.* 2007;9(1):14-22.
183. Kjeldsen AD, Moller TR, Brusgaard K, Vase P, Andersen PE. Clinical symptoms according to genotype amongst patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Intern Med.* 2005;258(4):349-55.

