

## Telangiectasia hemorrágica hereditaria: enfermedad de Rendu-Osler-Weber

Dimas Manuel Robaina Cabrera<sup>a,\*</sup>, M.<sup>a</sup> Patrocinio Verde González<sup>b</sup>, Belisa Tarazona Chocano<sup>b</sup>, Cristina Amado Fernández<sup>c</sup> y Roberto Zarrabeitia Puente<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Centro de Salud Dobra. Servicio Cántabro de Salud. Torrelavega. Cantabria. España.

<sup>b</sup>Centro de Salud Barrio del Pilar. Servicio Madrileño de Salud. Madrid. España.

<sup>c</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Sierrallana. Servicio Cántabro de Salud. Torrelavega. Cantabria. España.

\*Correo electrónico: dimas.robaina.cabrera@gmail.com

### Puntos clave

- La telangiectasia hemorrágica hereditaria (HHT) o enfermedad de Rendu-Osler-Weber es una enfermedad genética con herencia autosómica dominante, cuya prevalencia oscila entre 1:5000 y 1:8000.
- Se han identificado tres genes implicados en las malformaciones vasculares típicas de la enfermedad. La HHT tipo 1, resultado de la mutación del gen *ENG*, en el cromosoma 9. La HHT tipo 2, resultado de la mutación del gen *ACVRL1*, en el cromosoma 12. Y existe una minoría que presentan la mutación en el gen *MADH 4*, en el cromosoma 18.
- El diagnóstico se establece mediante los criterios clínicos de Curaçao o bien por la identificación de la mutación causativa de la enfermedad.
- Como manifestaciones típicas de la enfermedad nos encontramos con la epistaxis y las telangiectasias comúnmente localizadas en labios, palmas de las manos, pabellones auriculares, lecho ungueal, paladar, lengua y cara.
- Existen otras expresiones de la enfermedad, menos comunes y más graves, como son las fístulas arteriovenosas en diversas localizaciones como en el aparato digestivo, pulmonar o sistema nervioso.
- No existe tratamiento curativo, pero se pueden afrontar los síntomas más frecuentes de forma ambulatoria, ya sea con taponamientos para las epistaxis o con suplementos para los trastornos anémicos.
- Con sintomatología más grave se puede optar por otros tratamientos multidisciplinarios, ya sean inmunosupresores, antiangiogénicos, antioxidantes, hormonales, embolizaciones, quirúrgicos o de uso compasivo.
- Debemos estar atentos en situaciones especiales como el embarazo, situación hiperdinámica para las fístulas arteriovenosas; o en pediatría, donde se ha encontrado un síndrome combinado con HHT y la poliposis juvenil hereditaria.
- Se recomienda que cuando nos encontremos con un paciente sospechoso de HHT, este debe ser atendido al menos una vez en una unidad de referencia especializada.
- La Asociación española de pacientes con HHT ofrece apoyo para los pacientes desde distintos frentes.

**Palabras clave:** Telangiectasia hemorrágica hereditaria • HHT • Rendu-Osler-Weber.

La telangiectasia hemorrágica hereditaria (HHT) o enfermedad de Rendu-Osler-Weber es una enfermedad genética con herencia autosómica dominante. La penetrancia es variable: no todos los pacientes presentan clínica similar aunque per-

tenezcan a la misma familia, y los síntomas suelen aparecer progresivamente con la edad<sup>1</sup>.

Se engloba dentro de las enfermedades raras o minoritarias, ya que tiene una prevalencia de entre 1:5000 y 1:8000<sup>2</sup>.

Considerada inicialmente una enfermedad benigna, en los primeros casos descritos por Henry Gawen Sutton<sup>3</sup> y Benjamin Guy Babington<sup>4</sup> en 1864 y 1865 fue descrita como un tipo de hemofilia con telangiectasias mucocutáneas<sup>5</sup>. Fue Henry Rendu quien la reconoció como una enfermedad con entidad propia en 1896, donde postuló como etiología la existencia de una alteración a nivel de la pared de los capilares<sup>6</sup>. Posteriormente, William Bart Osler en 1901<sup>7,8</sup> y Frederick Parkes Weber en 1907<sup>9</sup> publicaron las primeras series de casos. En 1909, Frederic Hanes le dio el nombre de telangiectasia hemorrágica hereditaria<sup>10</sup>.

La fragilidad de la pared vascular puede dar lugar a telangiectasias mucocutáneas o a auténticas malformaciones arteriovenosas y fístulas, sobre todo en pulmones, hígado, sistema nervioso central (SNC) y tracto gastrointestinal (la afectación orgánica asociada a la enfermedad se comenzó a describir a partir de 1940)<sup>11</sup>.

Estas malformaciones son las responsables de la principal sintomatología asociada a la enfermedad: el sangrado; el síntoma más frecuente y precoz son las epistaxis, que se observan en más del 90% de los pacientes con HHT<sup>12,13</sup>. Las telangiectasias suelen aparecer a partir de la segunda década de la vida y tienen características y localizaciones específicas<sup>14</sup>. Dado que las epistaxis son un motivo frecuente de consulta en atención primaria (hasta el 60% de personas presentan epistaxis a lo largo de su vida)<sup>15</sup> y que existe un 2% de la población general con epistaxis y telangiectasias asociadas<sup>16</sup>, el médico de familia puede ser fundamental para detectar esta rara enfermedad.

## Bases genéticas de la enfermedad

Se han identificado tres genes implicados en el desarrollo de la enfermedad (tabla 1). La HHT tipo 1 (HHT1) es el resultado de la mutación del gen *ENG*, localizado en el cromosoma 9 (9q33-q34), que codifica la proteína endoglina<sup>17</sup>, la cual tiene un papel clave en la vasculogénesis y en la dife-

renciación arterial y venosa en los embriones, así como en la angiogénesis y la neovascularización y remodelado en el adulto<sup>18</sup>.

La HHT tipo 2 (HHT2) es el resultado de la mutación del gen *ACVRL1*<sup>19</sup>, localizado en el cromosoma 12 (12q11-q14) y que codifica la proteína ALK1, receptor implicado en la activación de la angiogénesis<sup>20</sup>.

Existe una minoría de afectados que tienen la mutación en el gen *MADH 4*, localizado en el cromosoma 18, que presentan un síndrome combinado de HHT y poliposis juvenil hereditaria, con un alto riesgo de aparición de tumores malignos en el tracto gastrointestinal a edades precoces<sup>21,22</sup>.

Se han identificado otros dos locus, uno localizado en el cromosoma 5<sup>23</sup> y otro en el cromosoma 7<sup>24</sup>, potencialmente implicados en la génesis de la enfermedad, aunque todavía no se han identificado los genes causantes.

Recientemente se ha descrito un nuevo síndrome (síndrome de malformaciones capilares-malformaciones arteriovenosas) con fenotipo familiar al de la HHT, causados por mutaciones del gen *BMP9* (factor de crecimiento de la familia TGF- $\beta$  que se fija directamente a ALK1 y endoglina y mantiene la estabilidad del endotelio)<sup>25,26</sup>.

Los pacientes con HHT1 parecen tener más riesgo de presentar malformaciones vasculares a nivel pulmonar y del SNC, mientras que los pacientes con HHT2 presentan mayor afectación a nivel hepático y gastrointestinal<sup>27,28</sup>.

En la base de datos internacional, la mutación *ENG* es más frecuente (61%) que la *ACVRL1* (37%) y la *SMAD4* (2%)<sup>29</sup>; sin embargo, en nuestro medio y en el área mediterránea en general es más frecuente la HHT2.

## Diagnóstico clínico y molecular

El diagnóstico se establece mediante los criterios clínicos de Curaçao (tabla 2) o bien por la identificación de la mutación causativa de la enfermedad<sup>30-33</sup>.

TABLA 1. Genes implicados en el desarrollo de telangiectasia hemorrágica hereditaria

HHT	Omim	Cromosoma	Gen	Proteína
HHT1	#187300	9	<i>ENG</i>	Endoglina
HHT2	#600376	12	<i>ACVRL1</i>	ALK1
HTJP	#175050	18	<i>MADH4</i>	Smad 4
THH3?		5		
HHT4?		7		
SMCMA		14	<i>BMP9 (GDF2)</i>	BMP9

HHT: telangiectasia hemorrágica hereditaria; SMCMA: San Mateo County Medical Associates.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5679334>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5679334>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)