



TRABAJO DE FIN DE GRADO

Genética clínica del Síndrome de Rendu-Osler-Weber en Gran
Canaria

Trabajo Fin de Título para optar al Grado en Medicina

Presentado por Rita M^a Ortega Santana

Dirigido por el Dr. Alfredo Santana Rodríguez

Cotutores: Dr. Desiderio Reyes Suárez y Dra. Ana M^a Ojeda Sosa

Convocatoria Ordinaria

Las Palmas de Gran Canaria, Junio 2018

Infinitas gracias

a mis padres por darme alas para volar,

a mis tutores por ayudarme a alzar el vuelo.

1. Resumen

Objetivos: La Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (HHT) es una enfermedad genética Autosómica Dominante que cursa con displasia de las células vasculares, lo que ocasiona hemorragias en distintas regiones, siendo la más prevalente la epistaxis. Se han descrito varios genes cuyas mutaciones son las responsables de este trastorno. Este trabajo ha permitido desarrollar procedimientos diagnósticos directos de las variantes génicas más frecuentes en Gran Canaria. Asimismo se ha evaluado una posible correlación genotipo-fenotipo tanto a nivel interfamiliar como intrafamiliar.

Metodología: Se trata de un estudio observacional descriptivo, con una parte experimental, en el que se han incluido a 74 pacientes residentes en Gran Canaria diagnosticados de HHT, agrupados por familias. Se han recogido los datos de edad de inicio de los síntomas, síntoma prínceps, enfermedades concomitantes, realización de *screening* de MAV y seguimiento por Atención Especializada. Además, se han puesto a puntos diversas técnicas genéticas (PCR, ASA, RFLP) para poder realizar un correcto diagnóstico según la variante de HHT que porte el paciente.

Resultados: Se analizaron los datos de los 74 pacientes descubriéndose una asociación entre la sintomatología, su gravedad e incluso las enfermedades concomitantes según la variante presentada. Las distintas técnicas que se realizaron mostraron ser altamente eficientes por su coste-beneficio, la baja probabilidad de falsos negativos y positivos hallados, así como su importante labor en la prevención secundaria de la salud de estos pacientes.

Conclusión: Existe una asociación genotipo-fenotipo, presentándose una variabilidad interfamiliar e intrafamiliar según la variante de HHT que se presenta. Es útil y necesario un correcto diagnóstico a nivel preconcepcional y postnatal para la prevención de comorbilidad asociada a la presencia de *shunts* sistémicos debidos a la etiopatogenia de la enfermedad. Es fundamental promover la investigación de esta enfermedad y la docencia hacia los profesionales sanitarios y pacientes.

Palabras claves: Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria, HHT1, HHT2, Síndrome de Rendu-Osler-Weber, diagnóstico genético, *ENG*, *ALK1*, variabilidad interfamiliar e intrafamiliar, epistaxis.

2. Abstract

Objectives: Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT) is an Autosomal Dominant genetic disease that presents with dysplasia of vascular cells, which causes hemorrhages in different regions, the most prevalent being epistaxis. Several genes whose mutations are responsible for this disorder have been described. This project has allowed the development of direct diagnostic procedures of the most frequent gene variants in Gran Canaria. Likewise, a possible genotype-phenotype correlation has been evaluated both at the inter-family and intra-family levels.

Methodology: It is a descriptive observational study, with an experimental part, in which 74 patients residing in Gran Canaria diagnosed with HHT have been included, grouped by families. Data on the age of onset of symptoms, primary symptoms, concomitant diseases, MAV screening and follow-up by Specialized Care have been collected. In addition, several genetic techniques (PCR, ASA, RFLP) have been put to point to be able to make a correct diagnosis according to the variant of HHT carried by the patient.

Results: The data of the 74 patients were analysed, discovering an association between the symptomatology, its severity and even the concomitant diseases according to the presented variant. The different techniques that were carried out were shown to be highly efficient due to their cost-benefit, the low probability of false negative and positive ones found, as well as their substantive work in the secondary prevention of the health of these patients.

Conclusion: There is a genotype-phenotype association, presenting an inter-family and intra-family variability according to the variant of HHT that is presented. A correct diagnosis is useful and necessary at preconception and postnatal level for the prevention of comorbidity associated with the presence of systemic shunts due to the etiopathogenesis of the disease. Promoting the investigation of this disease and teaching health professionals and patients are essential.

Key words: Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia, HHT1, HHT2, Osler-Weber-Rendu disease (OWRD), genetic diagnosis, *ENG*, *ALK1*, inter-family and intra-family variability, epistaxi

3. Introducción

La Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (HHT) o el Síndrome de Rendu-Osler-Weber se trata de una displasia vascular caracterizada por la presencia de múltiples malformaciones arteriovenosas y telangiectasias a nivel sistémico, con herencia de tipo autosómica dominante de penetrancia y expresión variable. Los criterios de Curaçao permiten realizar un diagnóstico definitivo, siendo éstos: epistaxis espontáneas y recurrentes, historia familiar de HHT, telangiectasias en sitios característicos (labios, mucosa oral, nariz y pulpejo de dedos) y presencia de malformaciones arteriovenosas en vísceras. El diagnóstico será definitivo si cumple tres criterios, probable si solo se cumplen dos y poco probable si menos de dos. Por lo tanto, se establece que el diagnóstico es puramente clínico¹.

Esta entidad fue desarrollada por primera vez en 1864 por el Dr. Henry Cawen Sutton, quien la describió como una enfermedad hemorrágica “distinta a la hemofilia” con una fisiopatología diferente a las conocidas para explicar las deficiencias en la coagulación sanguínea. No fue hasta el siglo XX cuando los doctores William Osler en 1901 y Frederick Parkes Weber en 1907 publicaron las primeras series de casos. En 1909 se usó por primera vez el término “Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria” de mano del Dr. Frederick Hanes.

Al principio de su estudio, se consideraba una enfermedad benigna cuyos principales síntomas eran las epistaxis recurrentes y sangrados gastrointestinales, sin una repercusión sistémica clara. En la década de los 40 se amplió el abanico de síntomas, ya que se observaron malformaciones arteriovenosas en pulmón, cerebro e hígado de algunos pacientes lo que, en ocasiones, les causaban la muerte. Con el paso de los años, el estudio de la HHT fue ampliándose gracias al trabajo conjunto de varios profesionales, hasta que en el año 2000 se celebró la primera reunión científica de HHT en la isla de Curaçao. Se eligió este lugar por su alta prevalencia de la enfermedad, siendo 1:1.330 habitantes, la más alta del mundo. De este encuentro nació un documento de consenso que define los criterios clínicos para diagnosticar el síndrome, apareciendo los criterios de Curaçao. Las primeras guías de consenso para el diagnóstico y manejo de la HHT fueron publicadas en 2011.

Con estos requisitos, se ha calculado que la prevalencia mundial es de 1:5.000-8.000 personas, incluyéndose dentro de las enfermedades raras o minoritarias. Es una patología infradiagnosticada por su desconocimiento, aunque cursa con una morbimortalidad importante y con un tratamiento sintomático y preventivo. Cabe destacar que hay zonas del mundo donde la frecuencia es más alta como en las Antillas Holandesas, la isla de Funen en Dinamarca, la

región de Ain en Francia, Vermont en Estados Unidos, Newcastle en Inglaterra y las Islas Canarias².

Por el momento se han identificado cinco mutaciones patogénicas, en diferentes genes, que explican la enfermedad. Estos genes modulan la actividad TGF- β , perteneciente a la superfamilia de señalización, en las células vasculares, que regulan la proliferación celular, diferenciación, migración y formación de matriz extracelular. Las mutaciones más importantes por su frecuencia (>80%) son en *ENG* en el cromosoma 9, que se relaciona con HHT1 y *ALK1* en el cromosoma 12 (también denominado *ACVRL1*) que se asocia más al subtipo HHT2. Una pequeña proporción de pacientes tienen una mutación en el gen *MADH4* como parte de un síndrome de superposición de poliposis juvenil-HHT.

Las mutaciones de *ENG* o *ALK1* producen proteínas inestables con una actividad biológica deficiente, lo que causa una disfunción de la división y migración celular que limita la angiogénesis. Secundario a esto se produce una alteración del citoesqueleto, provocando una disminución de la resistencia celular del endotelio vascular. La consecuencia es una lisis prematura de las células endoteliales de los capilares cuando son sometidos a un aumento de presión o trauma.

Estas alteraciones celulares descritas son las causantes de la formación de conexiones arteriovenosas sin la participación del lecho capilar. El resultado más visible es la aparición de múltiples telangiectasias mucocutáneas que pueden ocurrir en cualquier región de la piel y mucosas, aunque son más frecuentes en la cavidad oral, nariz, conjuntiva y pulpejo de los dedos. Son especialmente importantes las que se localizan en la nariz ya que desembocan en epistaxis³, el síntoma más frecuente en los pacientes con el Síndrome de Rendu-Osler-Weber, hasta en un 90%.

Otras malformaciones arteriovenosas (MAV) se suelen localizar en pulmón, cerebro e hígado. En el primer caso se estima que hasta un 35% de los pacientes pueden desarrollar un *shunt* derecha-izquierda, lo que deriva en hipoxemia y hemotórax, pudiendo causar serias complicaciones sistémicas como IAM o abscesos cerebrales. Es por ello por lo que el *screening* de estas malformaciones debe hacerse siempre, aunque el paciente se encuentre asintomático. Tendrá gran importancia en las personas que desean un embarazo ya que durante la gestación estas malformaciones aumentan de tamaño, volviéndose más inestables y propensas al sangrado.

Las malformaciones a nivel cerebral son menos frecuentes, sin llegar a un 15 % de los pacientes. Suelen ser silentes, pero pueden causar cefalea, crisis comiciales y accidentes

cerebrovasculares tanto isquémicos como hemorrágicos. Su despistaje es de suma importancia e incluso marcará el pronóstico de la enfermedad.

La frecuencia de la afectación hepática varía notablemente de un paciente a otro, por lo que su detección precoz no se realiza de rutina. Se estima que su frecuencia ronda el 32% de los pacientes. La patología más frecuente es la presencia de *shunts* entre la arteria y la vena hepática, lo que suele ser asintomático. Sin embargo, puede causar graves patologías como hipertensión portal y daño en la vía biliar.

Las malformaciones arteriovenosas en el tracto digestivo suelen estar presentes en pacientes ancianos, lo que les ocasiona anemia microcítica que puede llegar a ser severa. En pacientes jóvenes no tiene mayor repercusión sistémica que los síntomas generales relacionados como palidez mucocutánea y astenia. En pacientes ancianos se debe considerar un factor de riesgo para la descompensación de otras patologías como la insuficiencia cardiaca. Se calcula que la prevalencia es del 45%.

Como ya se ha comentado, en las Islas Canarias se calcula una gran prevalencia de este síndrome (1:1.700) debido a un probable Efecto Fundador. El genotipo varía en comparación con otros lugares. Según datos preliminares disponibles en la Unidad de Genética Clínica (UGC) del Complejo Hospitalario Insular Materno Infantil (referencia de la patología genética en la provincia de Las Palmas) existen probablemente dos mutaciones frecuentes en el gen *ALK1*. Por un lado, la variante 353_360dupAGCTGGCC (p.Leu121fsX) y, por otro, una mutación *missense* c.1232G>A (p.Arg411Gln). La tercera variante prevalente se localiza en el gen *ENG* (c.523+1G>T) en la que, en el séptimo intrón del gen se produce un cambio de guanina a timina en los afectados por la enfermedad. Este trabajo pretende filiar el genotipo de todos los pacientes con criterios clínicos suficientes procedentes de isla de Gran Canaria que han sido recopilados en la UGC hasta el momento y asociarlo a un fenotipo determinado, observando la variabilidad interfamiliar e intrafamiliar. Ésto enriquecería de sobremanera el manejo de estos pacientes, así como un correcto diagnóstico de la enfermedad. El objetivo último es realizar un protocolo que se pueda llevar a cabo en Atención Primaria donde se den claves para reconocer la enfermedad y realizar su correcta derivación a la UGC y a la Consulta de Enfermedades Minoritarias. De esta forma, se realiza una prevención secundaria y terciaria, pretendiéndose el control sintomático de los pacientes, así como recomendar algunos hábitos sobre el estilo de vida y especialmente, implantar un adecuado consejo genético preconcepcional y postnatal así como el asesoramiento reproductivo más indicado en cada caso. Un punto fundamental en este proceso será el de aportar conocimiento sobre la enfermedad y fomentar la interacción entre el paciente y la asociación de pacientes afectados de HHT.

4. Objetivos

4.1 Objetivos generales:

- 4.1.1 Conocer el subtipo de HHT y variantes genéticas más prevalentes en pacientes residentes en la isla de Gran Canaria.
- 4.1.2 Identificar si existe una correlación entre los genotipos descritos con una clínica específica, describiendo así una posible variabilidad fenotípica tanto a nivel interfamiliar como intrafamiliar.

4.2 Objetivos específicos:

- 4.2.1 Actualizar la base de datos de pacientes afectados, especificando datos como edad al debut de la sintomatología, síntoma prínceps, realización de los diferentes *screening* y seguimiento en Atención Especializada.
- 4.2.2 Desarrollar y poner a punto un método diagnóstico genético directo coste-efectivo para las variantes genéticas más prevalentes en Gran Canaria.
- 4.2.3 Fomentar en los pacientes la importancia y necesidad de recibir un adecuado consejo genético en la UGC, especialmente previo a una gestación.
- 4.2.4 Ejercer de puente entre los pacientes y la asociación canaria de pacientes afectados por el síndrome Rendu-Osler-Weber.

5. Material y métodos

Para la realización de este trabajo, se procedió a la actualización de la base de datos de los pacientes (existente en la UGC) a los que se les ha realizado el estudio genético para el diagnóstico del Síndrome de Rendu-Osler-Weber. Se han seleccionado los pacientes, agrupados por diferentes familias, siendo los criterios de inclusión usados: ser portadores de una de las tres mutaciones estudiadas, mostrarse afectados al menos dos generaciones del árbol genealógico familiar o cumplir los criterios de Curaçao anteriormente descritos.

Una vez confirmado el diagnóstico genético certero, se dividieron a los pacientes en tres grupos, según el genotipo descrito. Se procedió a revisar las Historias Clínicas para completar los datos necesarios para el estudio, que fueron: edad de comienzo de los síntomas; síntoma prínceps y enfermedades concomitantes; seguimiento o no en Atención Especializada;

realización del cribado de malformaciones hepáticas, pulmonares y cerebrales y su resultado y seguimiento por su médico de Atención Primaria. A su vez, se revisaron los informes del Servicio de Ginecología para saber si se les había informado a los pacientes correctamente del riesgo que supone esta enfermedad durante un embarazo y la posibilidad de un diagnóstico preconcepcional. Para evaluar de forma objetiva las epistaxis (síntoma más prevalente en este síndrome) se utilizó la escala de Sadick (Tabla1) que cuantifica en tres grados la intensidad y frecuencia de las epistaxis:

GRADO	FRECUENCIA	INTENSIDAD
	Menos de una vez a la semana	Con un pañuelo se contiene la hemorragia
	Varias veces a la semana	La sangre empapa el pañuelo y es necesario usar varios
	Varias veces al día	Es necesario un recipiente o la atención médica para contener la hemorragia

Tabla 1. Escala de Sadick.

Finalmente, se seleccionó a un total de 74 pacientes que tuviesen estos datos recogidos en su historial.

El diagnóstico genético comenzó con el aislamiento de ADN_g a partir de sangre periférica de los pacientes mediante el uso de un método clásico (*salting out*). La concentración y calidad del mismo fue evaluada mediante nanoespectrofotometría (Nanodrop), repitiendo la extracción cuando los parámetros de calidad no cumplieron los estándares establecidos en la UGC.

Se pusieron a punto 3 aproximaciones diagnósticas diferentes para cada una de las variantes a investigar:

En primer lugar y, con respecto a la variante c.1232G>A (p.Arg411Gln) en el gen *ALK1*, se usó la metodología PCR-RFLP de diseño propio. Tras amplificación específica de un fragmento que contiene al nucleótido en cuestión, se procedió a realizar digestión enzimática con *MspI* en condiciones restrictivas puestas a punto. Finalmente una electroforesis en agarosa permitió conocer el genotipo del paciente y su estado (heterocigoto y homocigoto).

En segundo lugar, la variante 353_360dupAGCTGGCC (p.Leu121fsX) en el gen *ALK1*, fue analizada usando una simple amplificación por PCR buscando la máxima sensibilidad y especificidad posible. Tras conseguir las condiciones más adecuadas, los productos de PCR fueron separados en agarosa de alta resolución a un porcentaje suficientemente alto como para diferenciar la duplicación del fragmento *wild-type*.

En tercer lugar, la variante c.523+1G>T en el gen *ENG*, necesitó del diseño de una aproximación ASA (Allele Specific Amplification). Mediante el diseño de *primers* específicos para los nucleótidos G (alelo sano) y T (alelo patológico) se buscaron las condiciones de PCR más estrictas que permitieran diferenciar ambos con seguridad. Fue necesario el uso de múltiples intentos hasta encontrar la máxima especificidad. Los productos de PCR (*wt* y *mut*) para cada paciente son separados en gel de agarosa permitiendo una fácil, rápida y barata forma de diagnóstico.

6. Resultados

En total, 74 personas (50% mujeres y 50% hombres) fueron incluidas en esta base de datos, contando con los casos índices y los familiares afectos que fueron estudiados posteriormente, cumpliéndose en todos ellos los criterios de Curaçao. El síntoma predominante, independientemente de variables como sexo, edad y mutación genética, fue la epistaxis, encontrándose en el 80,5% de los pacientes. Otros sangrados referidos por los pacientes fueron: telangiectasias de mucosa oral, pulpejo de los dedos y faciales (7,7%) y recto (2,5%).

En 9 pacientes (55,55 mujeres y 44,44% hombres) se encontró, en heterocigosis, la variante c.1232G>A (p.Arg411Gln) en el gen *ALK1*. La aproximación metodológica elegida logró identificar de forma eficaz y reproducible la mutación (Figura 1).

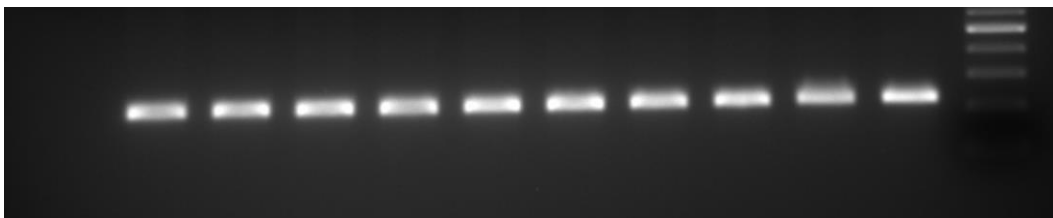


Figura 1A: Amplificación por PCR.

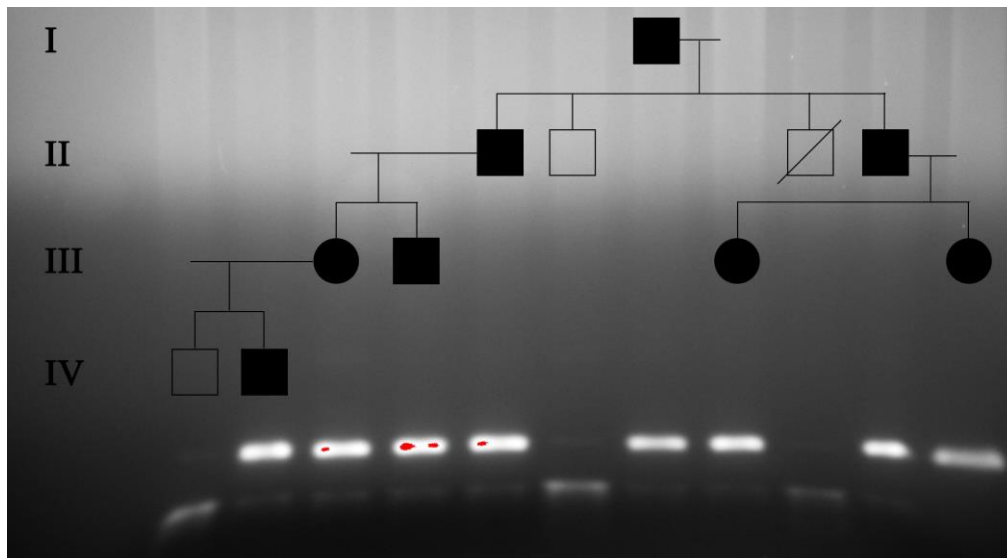


Figura 1B: PCR-RFLP representativa en varios miembros de una familia.

Ocho pacientes (87,5%) se mostraron sintomáticos con epistaxis diarias y abundantes, siendo catalogadas en la escala de Sadick de grado 3. Se presentaron varias veces al día y necesitaron un recipiente o la atención médica por la magnitud de la hemorragia. La totalidad de los pacientes estudiados presentaban epistaxis desde la infancia. A 3 miembros de esta familia se les había realizado escleroterapia en las malformaciones nasales, consiguiendo que las epistaxis pasasen a ser infrecuentes (una vez al mes o menos) que podían ser controladas con el uso de un pañuelo, definiéndose en la escala de Sadick como grado 1. A pesar de la gravedad de las epistaxis, a todos se les había realizado el cribado de MAV (siendo su presencia indicadores de gravedad) y solo uno de los pacientes presentaba MAV a nivel hepático y otro miembro de la familia a nivel pulmonar.

Cabe destacar el caso de un varón afecto de 51 años, que había precisado de varias transfusiones de sangre por la gravedad de su sintomatología. Aparte de manifestar epistaxis, sangrados de telangiectasias faciales y de mucosa oral, el paciente es afecto de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, un trastorno neurológico hereditario de base genética que ocasiona neuropatía tanto motora como sensitiva. A pesar de varias embolizaciones de la arteria nasal anterior e incluso el empleo de la escleroterapia, las epistaxis siguen siendo de muy difícil control. En 4 pacientes (50% mujeres y 50% hombres) se identificó, en heterocigosis, la variante c.523+1G>T en el gen *ENG*. La aproximación metodológica elegida logró identificar, tras múltiples intentos, de forma eficaz y reproducible la mutación (Figura 2).

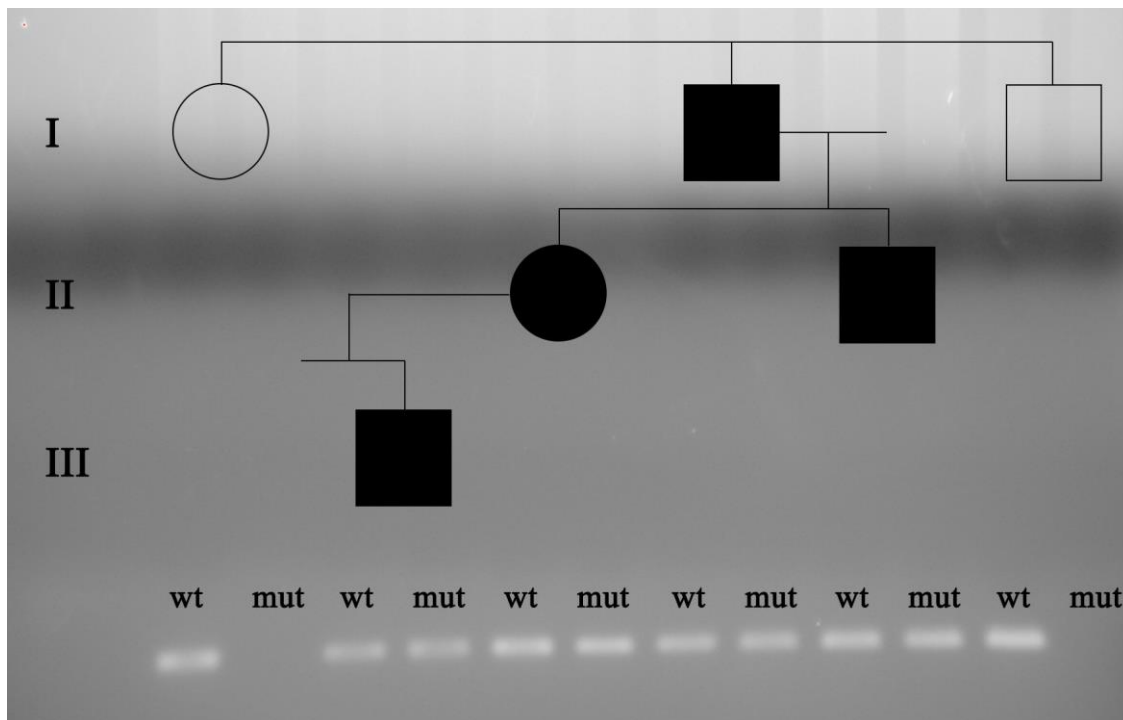


Figura 2: ASA representativo en varios miembros de una misma familia.

El 50% de los pacientes estudiados presentaban epistaxis grado 1 según la escala de Sadick, mientras que el 50% restante permanecen asintomáticos actualmente. En cuanto al estudio de las malformaciones arteriovenosas, 2 de los 4 miembros presentan malformaciones a nivel pulmonar y cerebral. Uno de estos pacientes aún no ha manifestado ninguna clínica de epistaxis o sangrados en otras regiones. Sin embargo, hay que destacar la gravedad de su situación, siendo portador de MAV pulmonares y cerebrales. Aunque éstas sean de pequeño tamaño, pueden condicionar la salud del paciente de una forma grave y mortal, siendo necesario un estricto control de estas por diversos servicios como Medicina Interna, Neurología, Neumología y Radiología Vascular Intervencionista.

En 61 pacientes (distribuidos en diversas familias) se identificó, en heterocigosis, la variante 353_360dupAGCTGGCC (p.Leu121fsX) en el gen *ALK1*. La metodología elegida, aunque de extrema sencillez, logró identificar, tras múltiples intentos de puesta a punto, de forma eficaz y reproducible la mutación (Figura 3).

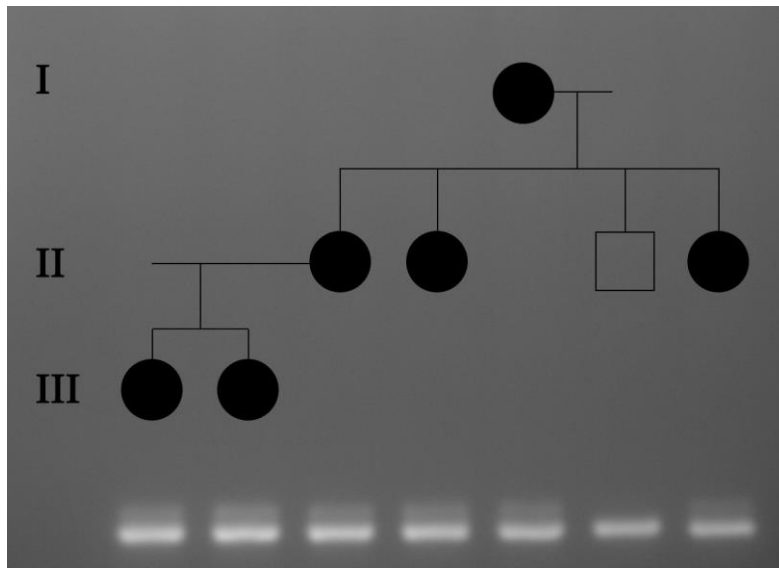


Figura3. PCR específica mostrando la duplicación de AGCTGGCC.

La primera familia estudiada estaba compuesta por 17 miembros (59% mujeres y 41% hombres), donde 4 permanecen totalmente asintomáticos. El resto de la familia manifestaron epistaxis grado 1 según la escala de Sadick como síntoma principal. La edad de inicio de los síntomas oscila entre los 20 y 30 años. No aparecen sangrados en otros territorios ni enfermedades concomitantes. En cuanto al cribado de MAV, solo 2 pacientes estudiados presentaron a nivel pulmonar, que actualmente siguen en seguimiento por su pequeño tamaño.

La segunda familia estudiada está compuesta por 10 miembros (50% mujeres y 50% hombres), todos ellos sintomáticos. Cinco pacientes presentan epistaxis grado 1 según la escala de Sadick, 4 de ellos presentan epistaxis grado 2 (el sangrado ocurre varias veces a la semana, empapando el pañuelo usado para contener la hemorragia) y solo 1 manifiesta epistaxis grado 3. En cuanto al estudio de MAV, dos de estos pacientes han sido diagnosticados de MAV hepáticas. En esta familia, cabe destacar la disparidad a la edad de inicio de los síntomas. En 9 de los pacientes el debut ocurrió entre los 9 y 15 años, aunque uno de ellos comenzó con epistaxis a los 34 años al tomar un tratamiento para el acné cuyo principio activo es la isotretinoína.

La tercera familia estudiada tiene un total de 13 miembros estudiados (46% mujeres y 54% hombres). Todos los pacientes manifiestan síntomas, siendo el principal la epistaxis grado 1 según la escala de Sadick, siendo su inicio entre los 10 y 25 años. Solo uno de ellos ha presentado rectorragias de forma esporádica, dos episodios recogidos en la Historia Clínica. En cuanto al despistaje de MAV, 3 de los pacientes estudiados decidieron no realizarlo. De los 10

miembros restantes de la familia, 5 habían mostrado en la TC de abdomen MAV hepáticas sin presencia de *shunt* hepático. Sin embargo, cabe destacar la variabilidad de enfermedades concomitantes que se expresan en esta familia. Dos miembros de la familia tienen como antecedentes personales psoriasis, otros 2 miembros padecen de hipotiroidismo (uno de ellos además presenta el Síndrome de Gilbert y Diabetes Mellitus tipo 1) y otra paciente más está diagnosticada de fibromialgia. Cabe destacar que 4 pacientes están en seguimiento por Salud Mental por depresión endógena con mala respuesta al tratamiento.

En la cuarta familia participante en el estudio, se recogieron datos de 3 pacientes afectos (100% mujeres). En este caso, el síntoma prínceps no había sido la epistaxis, sino las hemorragias a nivel digestivo. Uno de los pacientes estudiados debutó la enfermedad con un shock hipovolémico por hematemesis masiva. Los otros dos familiares habían presentado varios episodios de rectorragias sin causa determinante como hemorroides externas o internas, fisuras anales, pólipos, divertículos o una Enfermedad Inflamatoria Intestinal. A su vez, los tres sujetos presentaban grados variables de epistaxis, encontrándose uno de ellos asintomático y los dos familiares con epistaxis grado 2 de la escala de Sadick. La sintomatología había comenzado en la infancia en todos los sujetos con epistaxis, agravándose con hemorragias digestivas altas y bajas a partir de los 50 años. Sin embargo, todos habían sido negativos para el despistaje de MAV a nivel pulmonar, hepático y cerebral.

La quinta familia participante en el estudio estaba compuesta por 6 miembros (66,6% mujeres y 33,3% hombres), todos sintomáticos. El grado de epistaxis oscilaba entre grado 1 y 2 de la escala de Sadick. El inicio de los síntomas oscila entre la infancia y los 35 años. En este caso, además del diagnóstico de HHT, uno de los pacientes ha sido diagnosticado de Lupus Eritematoso Sistémico. En cuanto al cribado de MAV, solo una paciente ha sido positiva para MAV hepáticas y pulmonares, sin presentar repercusión sistémica.

Seis miembros componen la sexta familia incluida en el estudio (83,3% mujeres y 16,66% hombres). El grado de epistaxis es muy variado en esta familia, presentando grado 1 tres miembros, grado 2 dos miembros y solo grado 3 uno de ellos. La edad de inicio de los síntomas es más tardía en esta familia, comenzando en la adolescencia con 12 años hasta la edad adulta con 31 años. Lo llamativo en el estudio de esta familia es la concomitancia con otras enfermedades: un miembro padece de psoriasis, otro de hipotiroidismo, dos más están diagnosticados de celiaquía y otro más tiene como antecedentes personales hiperparatiroidismo primario, artritis gotosa y síndrome depresivo. Analizando el despistaje de MAV, solo uno de

los pacientes (diagnosticado además de celiaquía) es portador de MAV a nivel hepático y cerebral, sin tratamiento actual por su pequeño tamaño, pero en estrecha vigilancia por los departamentos correspondientes.

En la séptima familia del estudio, compuesta por 3 miembros (66,6% mujeres y 33,3% hombres), todos ellos refieren epistaxis grado 2 como síntoma cardinal. La edad de inicio de estos queda restringida a la década de los 20 años, sin sintomatología en la infancia. No hay registro de enfermedades concomitantes. Solo uno de los miembros accedió al estudio de MAV, siendo negativo para los tres territorios estudiados.

En la octava familia de estudio, se incluyeron a 3 pacientes (100% mujeres). El síntoma príncipes vuelve a ser las epistaxis grado 2 según la escala de Sadick. El inicio de la sintomatología en los cuatro miembros de la familia no supera los 10 años. En cuanto a las enfermedades concomitantes, no hay constancia de ellas. Sin embargo, sí es evidente las numerosas complicaciones derivadas de las hemorragias recidivantes propias de la HHT. Una de las pacientes, de 70 años, ha sufrido dos accidentes cerebrovasculares de etiología hemorrágica, sin dejar secuelas neurológicas. Sin embargo, cabe destacar que no hay evidencia de MAV a nivel cerebral, pero sí hepáticas, en seguimiento por el Servicio de Digestivo por *shunt* hepático. Además, en su historia quedan reflejadas las transfusiones realizadas, 7 en el último año por presentar en las analíticas de control cifras de Hemoglobina entre 6-7 gr/dl con clínica acompañante propia de la anemia como palidez mucocutánea, astenia y bradipsiquia.

7. Discusión

Actualmente se conoce la gran heterogeneidad de locus y alélica que presenta esta enfermedad. Hasta el día de hoy, se han identificado tres genes cuyos alelos mutados son responsables de producir esta entidad: *ENG*, *ALK1* y *MADH-4*. Anteriormente, en 2006, Letteboer TG *et al.*⁴ ya realizaron una correlación entre las mutaciones en los dos primeros genes en población holandesa, encontrándose diferencias en la sintomatología presentada así como su gravedad según la mutación heredada en heterocigosis. En este trabajo se han procedido a estudiar los mismos genes en las variantes más prevalentes en la población de Gran Canaria.

La HHT tipo 1 (HHT1) es el resultado de la mutación del gen *ENG*, localizado en el cromosoma 9, siendo el encargado de la fabricación de una proteína llamada endogлина que

participa en la diferenciación arterial y venosa los embriones y en la angiogénesis del adulto. En la mutación estudiada en nuestra población aparece un cambio intrónico de una guanina a una timina, dando lugar a la variante c.523+1G>T. Esta variante ha sido estudiada en múltiples investigaciones debido a su alta prevalencia, especialmente en países del norte de Europa y Norte América.

La HHT tipo 2 (HHT2) es producida por mutaciones en el gen *ALK1*, localizado en el cromosoma 12, que codifica un receptor endotelial específico tipo I para TGF- β . Una de las variantes estudiadas (c.1232G>A) genera un cambio aminoacídico de Arg a Gln en la posición 411 de la proteína. Se trata de una de las variantes más frecuentes a nivel mundial. La otra mutación analizada en este mismo gen (353_360dupAGCTGGCC) supone una duplicación de 8 pares de bases dando lugar a una proteína truncada. Esta variante no está descrita previamente y es, además, la más prevalente de las estudiadas en este estudio.

Se ha descrito mutaciones en el gen *MADH 4*, localizado en el cromosoma 18, que presentan un síndrome combinado de HHT y poliposis juvenil hereditaria, siendo una variante minoritaria. Dada la baja prevalencia de esta mutación genética en la población estudiada, no se encontraron pacientes que cumpliesen los criterios de inclusión establecidos.

Las mutaciones en los genes *ALK1* y *ENG* actúan mediante un mecanismo de haploinsuficiencia, siendo todos los pacientes conocidos heterocigotos para la mutación. Ésto es suficiente para que la célula endotelial no sea capaz de realizar con normalidad sus funciones, produciendo la enfermedad consecuentemente.

La etiopatogenia de este síndrome revela la importancia de un correcto diagnóstico genético. Los procedimientos previamente descritos han demostrado ser eficaces para realizar un diagnóstico certero de las mismas. Asimismo, se tratan de procedimientos rentables en cuanto a coste-beneficio, objetivándose un bajo número de falsos negativos y falsos positivos. Por estos motivos, pasarán a formar parte del diagnóstico genético de la UGC a nivel asistencial de esta enfermedad, permitiendo un diagnóstico eficaz y precoz.

Los resultados de este estudio corroboran que el Síndrome de Rendu-Osler-Weber muestra una gran variabilidad de síntomas y gravedad. Asimismo, se puede observar cómo la sintomatología varía entre familias, aún portando la misma mutación genética. Dentro de cada familia, la sintomatología varía entre familiares de primer grado, determinando así la repercusión sistémica tanto física, psíquica y social del paciente. Llama poderosamente la atención las enfermedades concomitantes que se han encontrado analizando y estudiando las Historias Clínicas de los pacientes.

En cuanto a la sintomatología más frecuente, tras las epistaxis, se encuentran las hemorragias digestivas, que pueden llegar a comprometer la integridad física del paciente. Es por ello por lo que, en 2017, Jackson Sb *et al.*⁵ redactaron unas pautas a seguir para la prevención, detección precoz y tratamiento de las hemorragias gastrointestinal en los pacientes con HHT. A pesar de no ser la clínica más frecuente asociada a este síndrome, cierto es que puede tener serias complicaciones que hacen peligrar la vida del paciente. Si la hemoglobina y el hematocrito de un paciente son bajos, y la anemia es de magnitud desproporcionada respecto a la frecuencia y cantidad de las epistaxis, se debe completar el estudio con una endoscopia alta. Además, está recomendado iniciar la administración de suplementos de hierro, ya sea por vía oral o intravenosa y se puede considerar la cauterización endoscópica. En cuanto a las MAV hepáticas, se pueden tratar con cauterización endoscópica, estando contraindicada la embolización por el riesgo de necrosis hepática y muerte.

Aunque en la mayoría de los casos la epistaxis sea el síntoma más común, llamativo, y a veces el único que manifiesta la enfermedad, la HHT se caracteriza por la malformación en la creación de vasos sanguíneos tanto arteriales como venosos. De ninguna manera, la gravedad de esta entidad puede ser catalogada según la escala de Sadick para la valoración de las epistaxis. Para su correcto diagnóstico, es necesario la realización de TC a nivel torácico para descartar MAV pulmonares, a nivel abdominal para valorar MAV hepáticas y a nivel craneal para vislumbrar MAV cerebrales. Es por ello, que es necesario e imprescindible explicar correctamente la fisiopatología de esta enfermedad a los pacientes y todos los riesgos que puede conllevar. Actualmente, el seguimiento de los pacientes para poder detectar de forma temprana y precoz las MAV es la mejor forma de prevenir sangrados a distintos niveles que pueden llevar al paciente a padecer comorbilidades secundarias de un *shunt* hepático, de un accidente cerebrovascular o un hemotórax, pudiendo llegar a la muerte.

De los 74 pacientes estudiados, 14 de ellos (18,9%) se negaron a realizarse el *screening* de las diferentes MAV. Easey AJ *et al.*⁶ realizaron un estudio de cohortes retrospectivo en 2003 donde se comparaba la incidencia de hemorragia cerebral en pacientes afectados de HHT con MAV cerebrales con un grupo de pacientes no afectados, pero con MAV cerebrales. Se demostró que las hemorragias cerebrales fueron 20 veces más frecuentes en sujetos varones HHT menores de 45 años en la población general. También se extrajo que las hemorragias fueron seis veces más frecuentes en mujeres menores de 45 años con HHT comparado con mujeres sin HHT del mismo rango de edad. La gran incógnita que pretendía resolver el estudio era ¿Es recomendable realizar cribado de MAV en pacientes asintomáticos, pero con diagnóstico

genético? Con los datos a la vista, se dedujo que por los devastadores efectos de las hemorragias (especialmente a nivel cerebral y pulmonar) era necesario realizar un programa de intervención temprana en pacientes HHT asintomáticos.

Es muy llamativo que, de los 74 pacientes incluidos en el estudio, ninguno de ellos fuese informado correctamente sobre los riesgos que supone un embarazo para la salud materna y fetal, dándose la opción del consejo preconcepcional. Existen múltiples estudios sobre los riesgos maternos y fetales cuando la persona gestante es afectada de HHT, pero ninguno de ellos concluye con la necesidad de un diagnóstico preconcepcional que disminuya el riesgo fetal en primera instancia y luego, que afecte a la calidad de vida del niño a lo largo de su vida.

En general, los resultados derivados de este trabajo, indican la disparidad y gravedad de síntomas en los pacientes a pesar de ser portadores de una misma mutación o ser miembros de una misma familia (expresividad variable). Se puede observar variabilidad en el grado de las epistaxis, presencia de MAV en los diferentes territorios, complicaciones propias de las hemorragias, enfermedades concomitantes y, en menor medida, la edad de comienzo de los síntomas. Todos estos datos observacionales reflejan la necesidad de la valoración individual y exhaustiva en los pacientes afectados de HHT. Es por ello, por lo que el diagnóstico genético es fundamental en esta enfermedad, ya que la detección precoz de MAV puede repercutir en la salud de los pacientes y en su calidad de vida. Este trabajo está contribuyendo a establecer protocolos estructurados que implican a Atención Primaria y Especializada para la interconsulta a la UGC cuando se detecten pacientes con criterios suficientes de HHT. El diagnóstico genético certero de la enfermedad en la UGC permitirá el establecimiento del adecuado consejo genético, asesoramiento reproductivo, estudio familiar y derivación, desde la UGC, a la consulta de Enfermedades Minoritarias para un seguimiento eficaz de la enfermedad.

Actualmente, en la población estudiada, las mutaciones más prevalentes son *ALK1* (c.353_360dupAGCTGGCC) en un 82,3%; *ALK1* (c.1232G>A) en un 12,1% y *ENG* (c.523+1G>T) en un 5,6%.

Con los datos obtenidos, se pueden observar ciertos patrones entre las diferentes mutaciones. La variante p.Leu121fsX presenta una amplia variedad de síntomas, con diferentes grados de gravedad, sin llegar a una correlación clara. Sin embargo, analizando los datos observados, es la variedad que más se asocia a otros trastornos, especialmente los de etiopatogenia autoinmune tales como DM1, psoriasis, hipotiroidismo o LES.

Realizando una revisión de la bibliografía publicada hasta el momento, no existe evidencia alguna que correlacione el síndrome de Rendu-Osler-Weber con el hipotiroidismo, psoriasis, síndrome de Gilbert, Diabetes Mellitus tipo 1, celiaquía, hiperparatiroidismo primario, artritis (reumatoide o gotosa) u otras enfermedades autoinmunes como LES o esclerodermia. Sin embargo, sí que se ha estudiado de manera exhaustiva la correlación entre HHT y el síndrome depresivo. Chaturvedi *et al.*⁷ realizaron un estudio transversal en 2017 en los pacientes afectos por el Síndrome de Rendu-Osler-Weber donde cumplimentaron dos cuestionarios validados: la lista de verificación de PTSD para DSM-5 (PCL-5) y Beck Depression Inventory-II (BDI-II). De los 222 pacientes incluidos en el estudio con una edad media de 54 años siendo el mismo porcentaje de hombres y mujeres, 185 rellenaron ambos formularios. El diagnóstico de depresión, trastorno de ansiedad generalizada y trastorno de estrés postraumático estaba presente en el 81% de los pacientes estudiados. Zarrabeitia *et al*⁸ en 2017 determinaron que los 187 pacientes adultos con HHT estudiados tienen mayores problemas que la población general en las cinco dimensiones del EuroQol 5D-3L (test descriptivo validado para determinar calidad de vida), particularmente considerando dolor, incomodidad, ansiedad y depresión. Se obtuvieron valores similares a los de las poblaciones con enfermedades crónicas.

Es muy reseñable que, en los resultados expuestos, exista constancia de un paciente con esta variante de HHT2 comenzó a manifestar epistaxis tras la toma de isotretinoína. Al revisar su prospecto, aparece como efecto adverso muy raro (1 de cada 10.000 sujetos que la toman pueden presentarlo) enrojecimiento, dolor e hinchazón de los vasos sanguíneos, sin mencionar la posibilidad de sangrados. Se ha realizado una revisión de la bibliografía publicada hasta el momento donde se correlacione el uso de este fármaco con sangrados continuados a nivel de mucosa nasal u oral. Se ha descrito que la mucositis palpebral, la blefaroconjuntivitis, las úlceras corneales, la mucositis nasal, la mucositis oral, la epistaxis y el pseudotumor cerebri se asocian con la isotretinoína como efectos adversos⁹. Sin embargo, ésto explicaría las epistaxis durante el periodo de tiempo donde actúa el fármaco o el periodo próximo al mismo, no las epistaxis continuadas durante años.

En cuanto a la variante p.Arg411Gln, sí que se consigue apreciar una sintomatología específica, las epistaxis grado 3 según la escala de Sadick. En este caso llama la atención la gravedad de este síntoma guía, siendo necesaria la escleroterapia en 3 de los 8 miembros de esta familia (37,5%) para el control de la hemorragia. A pesar de la gravedad de las epistaxis, no se correlaciona con la presencia de MAV y las complicaciones derivadas de las mismas.

Considerando ahora casos particulares, en relación al paciente afecto por la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth y por esta variante de HHT2, hoy en día, no se ha encontrado una relación entre dicho trastorno con el síndrome de Rendu-Osler-Weber que pudiese explicar un agravamiento de los síntomas de este paciente. Por el momento este trastorno neurológico se ha asociado con artropatías en diversas articulaciones que empeoraría la clínica del paciente. Tampoco hay evidencia científica sobre asociación entre HHT y otros trastornos neurológicos tales como enfermedad de Alzheimer, ataxia cerebelosa o corea de Huntington. En la esfera neurológica se han descrito de forma extensa una gran variedad de complicaciones que pueden ser causadas por fístulas arteriovenosas pulmonares o asociadas a malformaciones vasculares del SNC, produciendo de esta manera una alta morbimortalidad que empeora la calidad de vida del paciente en comparación con la población que no tiene la enfermedad.¹⁰

Finalmente, en la variante c.523+G>T las epistaxis eran catalogadas como grado 1 según la escala de Sadick en 2 miembros de la familia (50%) mientras que los otros 2 miembros incluidos en el estudio (50%) no manifiestan síntomas actualmente. Sin embargo, cabe destacar la presencia de MAV pulmonares y cerebrales en el 50% de los sujetos estudiados de esta familia. Se puede afirmar que, a pesar de la poca relevancia a nivel sistémico que supone este grado de epistaxis, se trata de una situación clínica de gravedad por las posibles complicaciones que suponen estas malformaciones, produciendo una alta comorbilidad como ya se ha explicado anteriormente.

Por el momento, no se disponen de estudios previos con la misma hipótesis de trabajo para poder comparar los datos. Por lo tanto, se puede concluir que es necesario realizar más trabajo de investigación sobre el síndrome de Rendu-Osler-Weber (especialmente sobre su correcto diagnóstico genético) y divulgación científica para que los profesionales sanitarios puedan reconocerlo, dar la información adecuada a los pacientes según su estado de salud y derivarlo correctamente. A su vez, es fundamental, comunicar a los afectos de una manera precisa y detallada lo que conlleva esta enfermedad crónica, y la importancia de su prevención, tanto a nivel preconcepcional como en la niñez y vida adulta, sin ser relevante la presencia de síntomas. Para ello, la intensificación de la interacción entre los especialistas con la Asociación de Pacientes será fundamental.

8. Conclusiones

Se han conseguido extraer las mutaciones más prevalentes en la población de Gran Canaria, siendo éstas: *ALK1* c.353_360dupAGCTGGCC (p.Leu121fsX) en un 82,3%; *ALK1* c.1232G>A (p.Arg411Gln) en un 12,1% y *ENG* c.523+1G>T en un 5,6%. Estos datos junto con las pruebas diagnósticas previamente descritas permiten establecer un diagnóstico certero y coste- efectivo de este síndrome en la UGC.

Los datos muestran que existe cierta correlación entre genotipo y fenotipo según la variante genética expresada en los pacientes. Sin embargo, se ha encontrado una importante heterogeneidad clínica a nivel interfamiliar (aún portando la misma mutación para el desarrollo de HHT) e intrafamiliar. Analizando estas observaciones se puede concluir la importancia de una valoración individual del paciente afecto, siendo exhaustiva en cuanto a la sintomatología, gravedad de la misma y enfermedades concomitantes.

Finalmente, la conclusión última es la imperiosa necesidad de más trabajo de investigación de esta entidad, tanto a nivel etiopatogénico como diagnóstico, así como su difusión docente entre los diferentes profesionales de la salud. El fin último es proporcionar la mejor y más veraz información a los pacientes afectados para que puedan comprender todo lo que implica padecer esta enfermedad y su correcto seguimiento para evitar eventos futuros adversos.

9. Referencias bibliográficas

1. Hunter BN *et al.* An evaluation of the severity and progression of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) 1 vs. HHT 2. *Laryngoscope.* 2016;126(4): 786–790.
2. Cabrera DR. González MV. Chocano BT. Fernández CA. Puente RZ. Telangiectasia hemorrágica hereditaria: Enfermedad de Rendu-Osler-Weber. *FMC.* 2016;23(8): 446-58. Spanish.
3. McDonald J, Wooderchak-Donahue W, VanSant C, Whitehead K, Stevenson D, Bayrak-Toydemir P. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: genetics and molecular diagnostics in a new era. *Front. Genet.* 2015; 6(1): 1-8.
4. Letteboer TG *et al.* Genotype-phenotype relationship in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet.* 2006;43(4):371-377.
5. Jackson SB *et al.* Gastrointestinal Manifestations of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT): A Systematic Review of the Literature. *Dig Dis Sci.* 2017; 62(10):2623-2630.

6. Easey AJ *et al.* Should asymptomatic patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT) be screened for cerebral vascular malformations? Data from 22 061 years of HHT patient life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74 (6):743-748.
7. Charurvedi S *et al.* Depression and post-traumatic stress disorder in individuals with hereditary hemorrhagic telangiectasia: A cross-sectional survey. *Thromb Res.* 2017; 153: 14-18.
8. Zarrabietia R *et al.* Quality of life in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT) *Health Qual Life Outcomes.* 2017;15 (1) 19.
9. Gorpelioglu C, Ozol D, Sarifakioglu E. Influence of isotretinoin on nasal mucociliary clearance and lung function in patients with acne vulgaris. *Int J Dermatol.* 2009;49 (1): 87-90.
10. Donaldson J, McKeever T, Hall I, Hubbard R, Fogarty A. Complications and mortality in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Neurology.* 2015; 84(18):1886-1893.