2º Jornada Médico/Pacientes afectados con HHT en Canarias

Dra. Ana Ojeda Sosa
Dra. Selena Santana Jiménez
Consulta Enfermedades Minoritarias-Medicina Interna

Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria: HHT

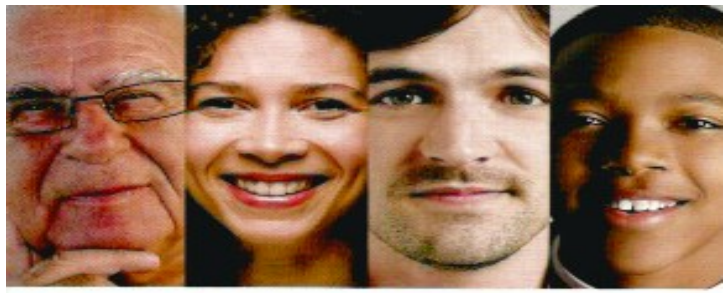
Consulta

¿Qué hacemos?

Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria: HHT

- Información
- Estudio: Malformaciones arteriovenosas órganos internos
- Tratamiento y manejo

1. Información.-



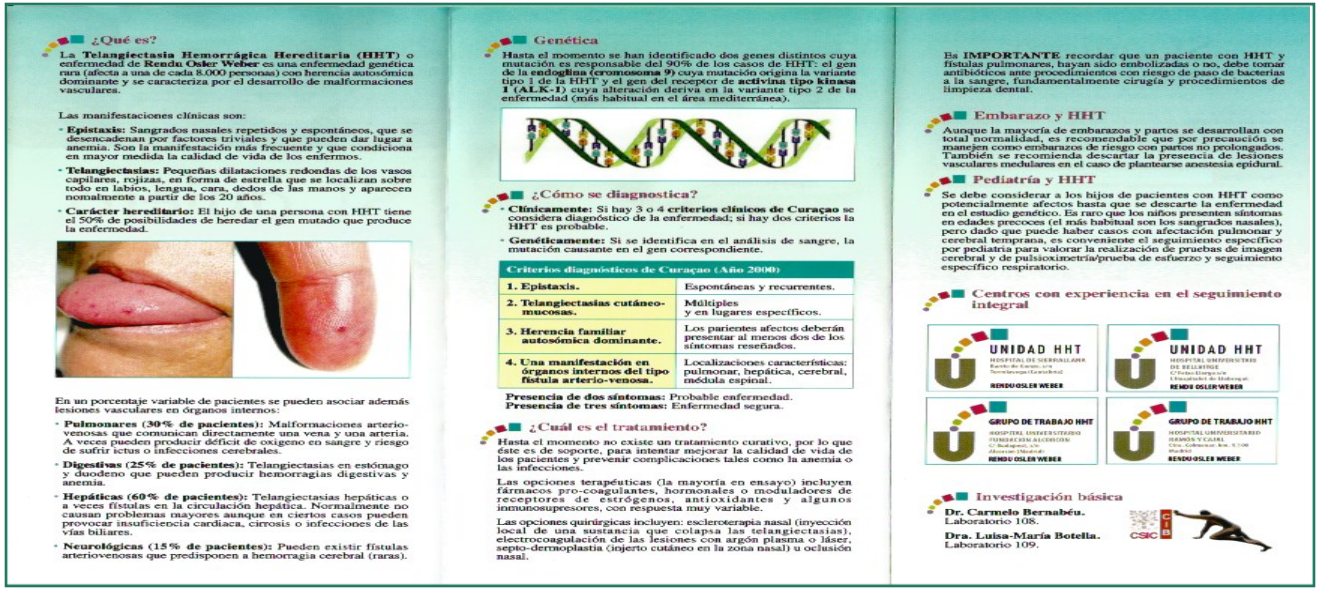
Sí, quiero.

Si tú o alguien cercano a tí
sangra frecuentemente por la nariz sin motivo aparente,
puede que padezca el síndrome de Rendu Osler Weber
(telangiectasia hemorrágica hereditaria HHT).

Quiero saber qué es la HHT.

HHT
ASOCIACIÓN HHT ESPAÑA

www.asociacionhht.org



¿Qué es?

La **Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (HHT)** o enfermedad de **Rendu Osler Weber** es una enfermedad genética rara (afecta a una de cada 8.000 personas) con herencia autosómica dominante y se caracteriza por el desarrollo de malformaciones vasculares.

Las manifestaciones clínicas son:

- **Epistaxis:** Sangrados nasales repetidos y espontáneos, que se desencadenan por factores triviales y que pueden dar lugar a anemia. Son la manifestación más frecuente y que condiciona en mayor medida la calidad de vida de los enfermos.
- **Telangiectasias:** Pequeñas dilataciones redondas de los vasos capilares, rojizas, en forma de estrella que se localizan sobre todo en labios, lengua, cara, dedos de las manos y aparecen normalmente a partir de los 20 años.
- **Carácter hereditario:** El hijo de una persona con HHT tiene el 50% de posibilidades de heredar el gen mutado que produce la enfermedad.

En un porcentaje variable de pacientes se pueden asociar además lesiones vasculares en órganos internos:

- **Pulmonares (30% de pacientes):** Malformaciones arterio-venosas que comunican directamente una vena y una arteria. A veces pueden producir déficit de oxigeno en sangre y riesgo de sufrir ictus o infecciones cerebrales.
- **Digestivas (25% de pacientes):** Telangiectasias en estómago y duodeno que pueden producir hemorragias digestivas y anemia.
- **Hepáticas (60% de pacientes):** Telangiectasias hepáticas o a veces fístulas en la circulación hepática. Normalmente no causan problemas mayores aunque en ciertos casos pueden provocar insuficiencia cardiaca, cirrosis o infecciones de las vías biliares.
- **Neurológicas (15% de pacientes):** Pueden existir fístulas arteriovenosas que predisponen a hemorragia cerebral (raras).

Genética

Hasta el momento se han identificado dos genes distintos cuya mutación es responsable del 90% de los casos de HHT: el gen de la **endoglina (cromosoma 9)** cuya mutación origina la variante tipo 1 de la HHT y el gen del receptor de **activina tipo kinasa 1 (ALK-1)** cuya alteración deriva en la variante tipo 2 de la enfermedad (más habitual en el área mediterránea).

¿Cómo se diagnostica?

- **Clínicamente:** Si hay 3 o 4 **criterios clínicos de Curaçao** se considera diagnóstico de la enfermedad; si hay dos criterios la HHT es probable.
- **Genéticamente:** Si se identifica en el análisis de sangre, la mutación causante en el gen correspondiente.

Criterios diagnósticos de Curaçao (Año 2000)	
1. Epistaxis.	Espontáneas y recurrentes.
2. Telangiectasias cutáneo-mucosas.	Múltiples y en lugares específicos.
3. Herencia familiar autosómica dominante.	Los parientes afectos deberán presentar al menos dos de los síntomas reseñados.
4. Una manifestación en órganos internos del tipo fístula arterio-venosa.	Localizaciones características: pulmonar, hepática, cerebral, médula espinal.

Presencia de dos síntomas: Probable enfermedad.
Presencia de tres síntomas: Enfermedad segura.

¿Cuál es el tratamiento?

Hasta el momento no existe un tratamiento curativo, por lo que éste es de soporte, para intentar mejorar la calidad de vida de los pacientes y prevenir complicaciones tales como la anemia o las infecciones.

Las opciones terapéuticas (la mayoría en ensayo) incluyen fármacos pro-coagulantes, hormonales o moduladores de receptores de estrógenos, antioxidantes y algunos inmunosupresores, con respuesta muy variable.

Las opciones quirúrgicas incluyen: escleroterapia nasal (inyección local de una sustancia que colapsa las telangiectasias), electrocoagulación de las lesiones con argón plasma o láser, septo-dermoplastia (injerto cutáneo en la zona nasal) u oclusión nasal.

Es **IMPORTANTE** recordar que un paciente con HHT y fístulas pulmonares, hayan sido embolizadas o no, debe tomar antibióticos ante procedimientos con riesgo de paso de bacterias a la sangre, fundamentalmente cirugía y procedimientos de limpieza dental.

Embarazo y HHT

Aunque la mayoría de embarazos y partos se desarrollan con total normalidad, es recomendable que por precaución se manejen como embarazos de riesgo con partos no prolongados. También se recomienda descartar la presencia de lesiones vasculares medulares en el caso de plantearse anestesia epidural.

Pediatría y HHT

Se debe considerar a los hijos de pacientes con HHT como potencialmente afectos hasta que se descarte la enfermedad en el estudio genético. Es raro que los niños presenten síntomas en edades precoces (el más habitual son los sangrados nasales), pero dado que puede haber casos con afectación pulmonar y cerebral temprana, es conveniente el seguimiento específico por pediatría para valorar la realización de pruebas de imagen cerebral y de pulsioximetría/prueba de esfuerzo y seguimiento específico respiratorio.

Centros con experiencia en el seguimiento integral

UNIDAD HHT
HOSPITAL DE SABADELL
RENDU OSLER WEBER

UNIDAD HHT
HOSPITAL UNIVERSITARIO
RENDU OSLER WEBER

GRUPO DE TRABAJO HHT
HOSPITAL UNIVERSITARIO
RENDU OSLER WEBER

GRUPO DE TRABAJO HHT
HOSPITAL UNIVERSITARIO
RENDU OSLER WEBER

Investigación básica

Dr. Carmelo Bernabéu.
Laboratorio 108.

Dra. Luisa-María Botella.
Laboratorio 109.

CSIC

Sí, quiero.

Quiero mejorar mi calidad de vida.
Quiero estar al corriente de los últimos avances médicos.
Quiero que se investigue más.

Hacerse socio de la Asociación HHT España, es la mejor manera de ayudar. Rellena el boleto con tus datos y mándanoslo por e-mail a: info@asociacionhht.org

Nombre
Apellidos
DNI
Fecha nacimiento
Dirección
Localidad
Provincia C.P.
Teléfono de contacto
E-mail

Relación con la HHT
Afectado ◯ Familiar ◯ Amigo ◯ Otros ◯

Información sobre HHT
Deseo recibir ◯ No deseo recibir ◯

Cuotas Cuota voluntaria (_____ €) ◯
Socio (100€ / año) ◯ Donativo (_____ €) ◯

Modalidades de pago
Domiciliación ◯
Titular
Entidad Oficina D.C.
Número de cuenta

Transferencia ◯ A nombre de Asociación HHT España
La Caixa 2100-6187-05-0200020844

Hazte socio, hazte fuerte.

Protocolo internacional de seguimiento

1. Estudio genético y consejo genético.
2. Ecocardiograma con contraste (si el resultado es positivo: angioTAC torácico).
3. Angioresonancia craneal.
4. Ecografía abdominal doppler.
5. Evaluación por otorrinolaringólogo.
6. En el caso de edades pediátricas se recomienda anualmente pulsioximetría/prueba de esfuerzo-test walking 6 minutos hasta llegar a adolescencia donde se aplica el protocolo habitual. Se valorará asimismo la realización de angioRMN craneal.

Asociación HHT España

Fundada en el año 2004 por miembros de familias con HHT, con el objetivo de contribuir a mejorar el diagnóstico, tratamiento y calidad de vida de las personas y familias afectadas. Desde el año 2011 la Asociación está declarada de utilidad pública, es miembro de FEDER (Federación Española de Enfermedades Raras) y de EURORDIS (European Organization for Rare Disorders).

HHT
ASOCIACIÓN HHT ESPAÑA

www.asociacionhht.org
info@asociacionhht.org

Asociación adherida a:
FEDER
EURORDIS

En constante investigación:

Otras direcciones de interés:
www.enfermedades-raras.org
www.eurordis.org
www.curehht.org

Bellvitge Hospital Universitari

Sí, quiero.

Si tú o alguien cercano a tí
sangra frecuentemente por la nariz sin motivo aparente,
puede que padezca el síndrome de Rendu Osler Weber
(telangiectasia hemorrágica hereditaria HHT).

Quiero saber qué es la HHT.

HHT
ASOCIACIÓN HHT ESPAÑA

www.asociacionhht.org

¿Qué es?

La **Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (HHT)** o enfermedad de **Rendu Osler Weber** es una enfermedad genética rara (afecta a una de cada 8.000 personas) con herencia autosómica dominante y se caracteriza por el desarrollo de malformaciones vasculares.

Las manifestaciones clínicas son:

- **Epistaxis:** Sangrados nasales repetidos y espontáneos, que se desencadenan por factores triviales y que pueden dar lugar a anemia. Son la manifestación más frecuente y que condiciona en mayor medida la calidad de vida de los enfermos.
- **Telangiectasias:** Pequeñas dilataciones redondas de los vasos capilares, rojizas, en forma de estrella que se localizan sobre todo en labios, lengua, cara, dedos de las manos y aparecen normalmente a partir de los 20 años.
- **Carácter hereditario:** El hijo de una persona con HHT tiene el 50% de posibilidades de heredar el gen mutado que produce la enfermedad.

En un porcentaje variable de pacientes se pueden asociar además lesiones vasculares en órganos internos:

- **Pulmonares (30% de pacientes):** Malformaciones arterio-venosas que comunican directamente una vena y una arteria. A veces pueden producir déficit de oxigeno en sangre y riesgo de sufrir ictus o infecciones cerebrales.
- **Digestivas (25% de pacientes):** Telangiectasias en estómago y duodeno que pueden producir hemorragias digestivas y anemia.
- **Hepáticas (60% de pacientes):** Telangiectasias hepáticas o a veces fístulas en la circulación hepática. Normalmente no causan problemas mayores aunque en ciertos casos pueden provocar insuficiencia cardiaca, cirrosis o infecciones de las vías biliares.
- **Neurológicas (15% de pacientes):** Pueden existir fístulas arteriovenosas que predisponen a hemorragia cerebral (raras).

Genética

Hasta el momento se han identificado dos genes distintos cuya mutación es responsable del 90% de los casos de HHT: el gen de la **endoglina (cromosoma 9)** cuya mutación origina la variante tipo 1 de la HHT y el gen del receptor de **activina tipo kinasa 1 (ALK-1)** cuya alteración deriva en la variante tipo 2 de la enfermedad (más habitual en el área mediterránea).

mutación causante en el gen correspondiente.

Criterios diagnósticos de Curaçao (Año 2000)	
1. Epistaxis.	Espontáneas y recurrentes.
2. Telangiectasias cutáneo-mucosas.	Múltiples y en lugares específicos.

Presencia de tres síntomas: Enfermedad segura.

¿Cuál es el tratamiento?

Hasta el momento no existe un tratamiento curativo, por lo que éste es de soporte, para intentar mejorar la calidad de vida de los pacientes y prevenir complicaciones tales como la anemia o las infecciones.

Las opciones terapéuticas (la mayoría en ensayo) incluyen fármacos pro-coagulantes, hormonales o moduladores de receptores de estrógenos, antioxidantes y algunos inmunosupresores, con respuesta muy variable.

Las opciones quirúrgicas incluyen: escleroterapia nasal (inyección local de una sustancia que colapsa las telangiectasias), electrocoagulación de las lesiones con argón plasma o láser, septo-dermoplastia (injerto cutáneo en la zona nasal) u oclusión nasal.

Es **IMPORTANTE** recordar que un paciente con HHT y fístulas pulmonares, hayan sido embolizadas o no, debe tomar antibióticos ante procedimientos con riesgo de paso de bacterias a la sangre, fundamentalmente cirugía y procedimientos de limpieza dental.

Embarazo y HHT

Aunque la mayoría de embarazos y partos se desarrollan con total normalidad, es recomendable que por precaución se manejen como embarazos de riesgo con partos no prolongados. También se recomienda descartar la presencia de lesiones vasculares medulares en el caso de plantearse anestesia epidural.

ediatría y HHT

e considerar a los hijos de pacientes con HHT como almente afectos hasta que se descarte la enfermedad udio genético. Es raro que los niños presenten síntomas es precoces (el más habitual son los sangrados nasales), do que puede haber casos con afectación pulmonar y temprana, es conveniente el seguimiento específico por pediatría para valorar la realización de pruebas de imagen cerebral y de pulsioximetría/prueba de esfuerzo y seguimiento específico respiratorio.

Centros con experiencia en el seguimiento integral

UNIDAD HHT
HOSPITAL DE SIERRALLANA
RENDU OSLER WEBER

UNIDAD HHT
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BELLVITGE
RENDU OSLER WEBER

GRUPO DE TRABAJO HHT
HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACION ALCORCON
RENDU OSLER WEBER

GRUPO DE TRABAJO HHT
HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMÓN Y CAJAL
RENDU OSLER WEBER

Investigación básica

Dr. Carmelo Bernabéu.
Laboratorio 108.

Dra. Luisa-María Botella.
Laboratorio 109.

CSIC CIB

Qué es la enfermedad?

Herencia / Familia

TELANGIECTASIA HEMORRAGICA HEREDITARIA
(Síndrome Rendu Osler Weber)

1. CONSEJOS SOBRE ALIMENTACION
2. CONSEJOS SOBRE ACTIVIDAD FISICA
3. CONSEJOS SOBRE EL CUIDADO DE LA NARIZ Y SANGRADOS
4. CONSEJOS PARA VIAJAR EN AVION

2. Protocolo estudio:

PROTOCOLO estudio paciente ADULTO con HHT

- Analítica completa
- Estudio Genético
- Derivación a Consulta ORL-Otorrinolaringología

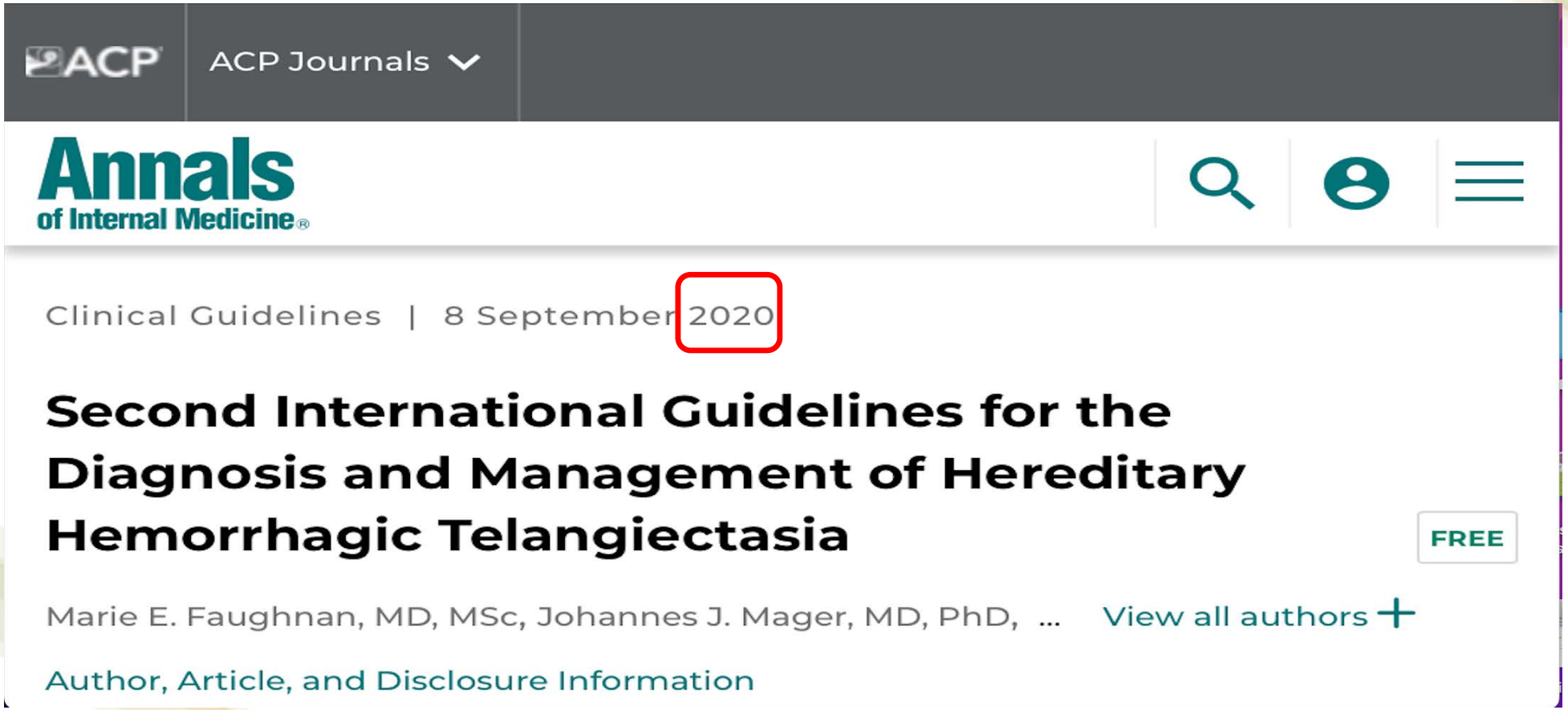
3. Protocolo: Despistaje de Malformaciones arteriovenosas

PROTOCOLO estudio paciente ADULTO con HHT

Enfermedad Multisistémica

- Despistaje de MAV órganos internos:

- Ecocardiograma con burbujas / AngioTAC tórax
- Ecografía Doppler abdominal / AngioTAC hepático
- AngioRMN cerebral / TAC arterias cerebrales


ACP
ACP Journals
Annals
of Internal Medicine
Clinical Guidelines | 8 September 2020
Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia
FREE
Marie E. Faughnan, MD, MSc, Johannes J. Mager, MD, PhD, ...
View all authors
Author, Article, and Disclosure Information

1. **MAV pulmonares**
2. MAV hepáticas
3. MAV cerebrales
4. MAV gastro - intestinales

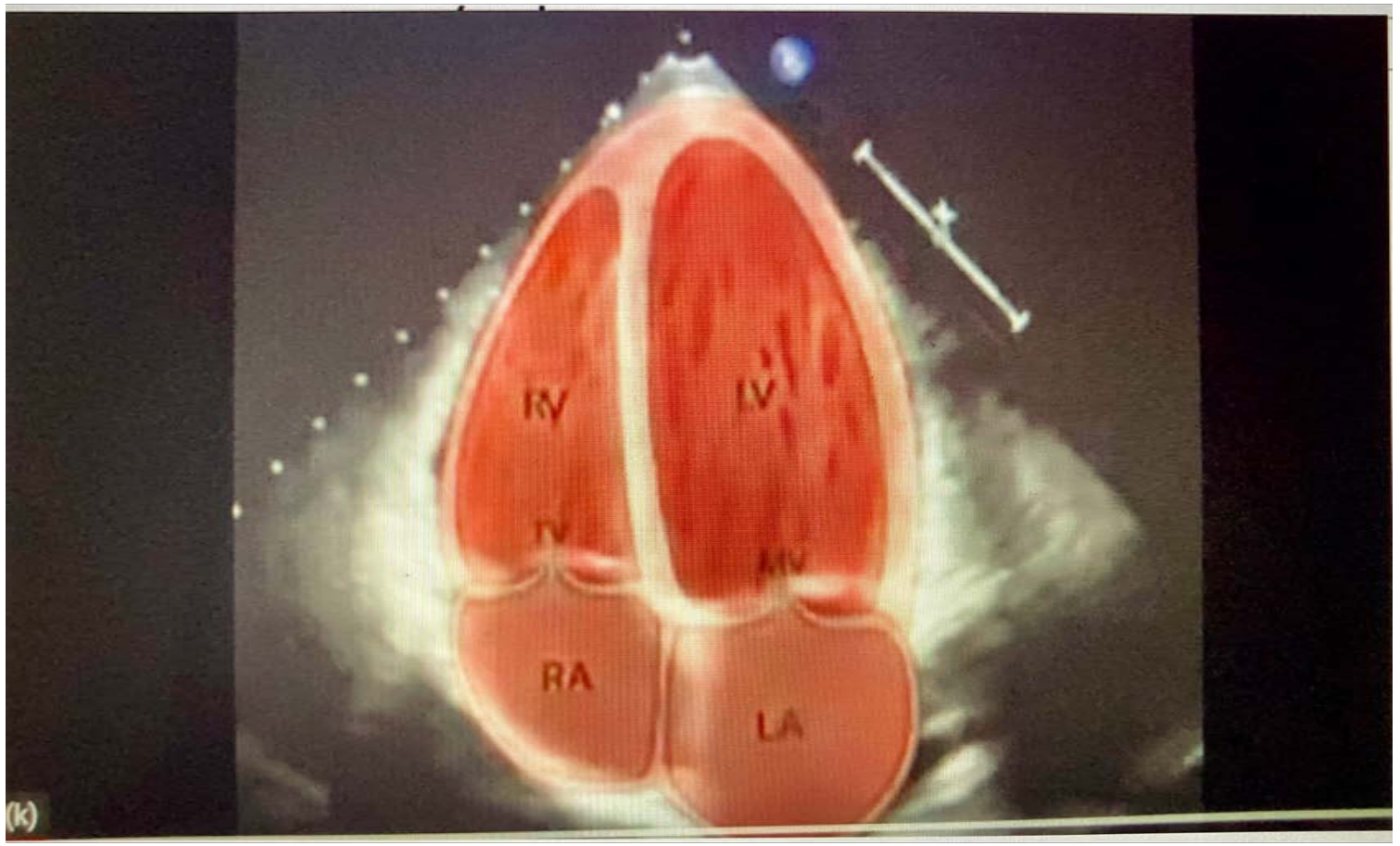
Malformaciones AV Pulmonares (MAVP).-

- Se encuentran presentes en **30%** de los pacientes con HHT
- Muy importante el screening y detección precoz MAVP
- Se pueden asociar a complicaciones graves:

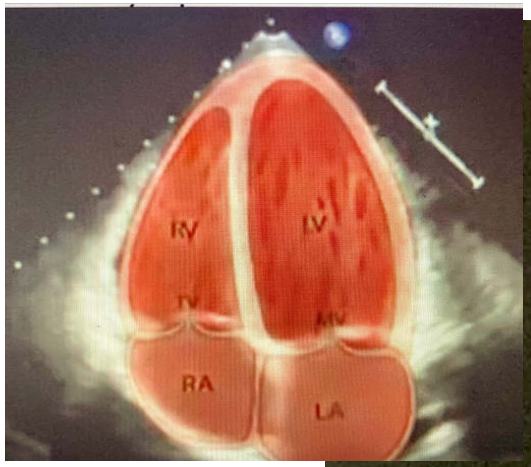
  - Infartos cerebrales
  - Accidentes isquémicos transitorios
  - Abscesos cerebrales
  - Hemoptisis masiva
  - Hemotórax espontáneo

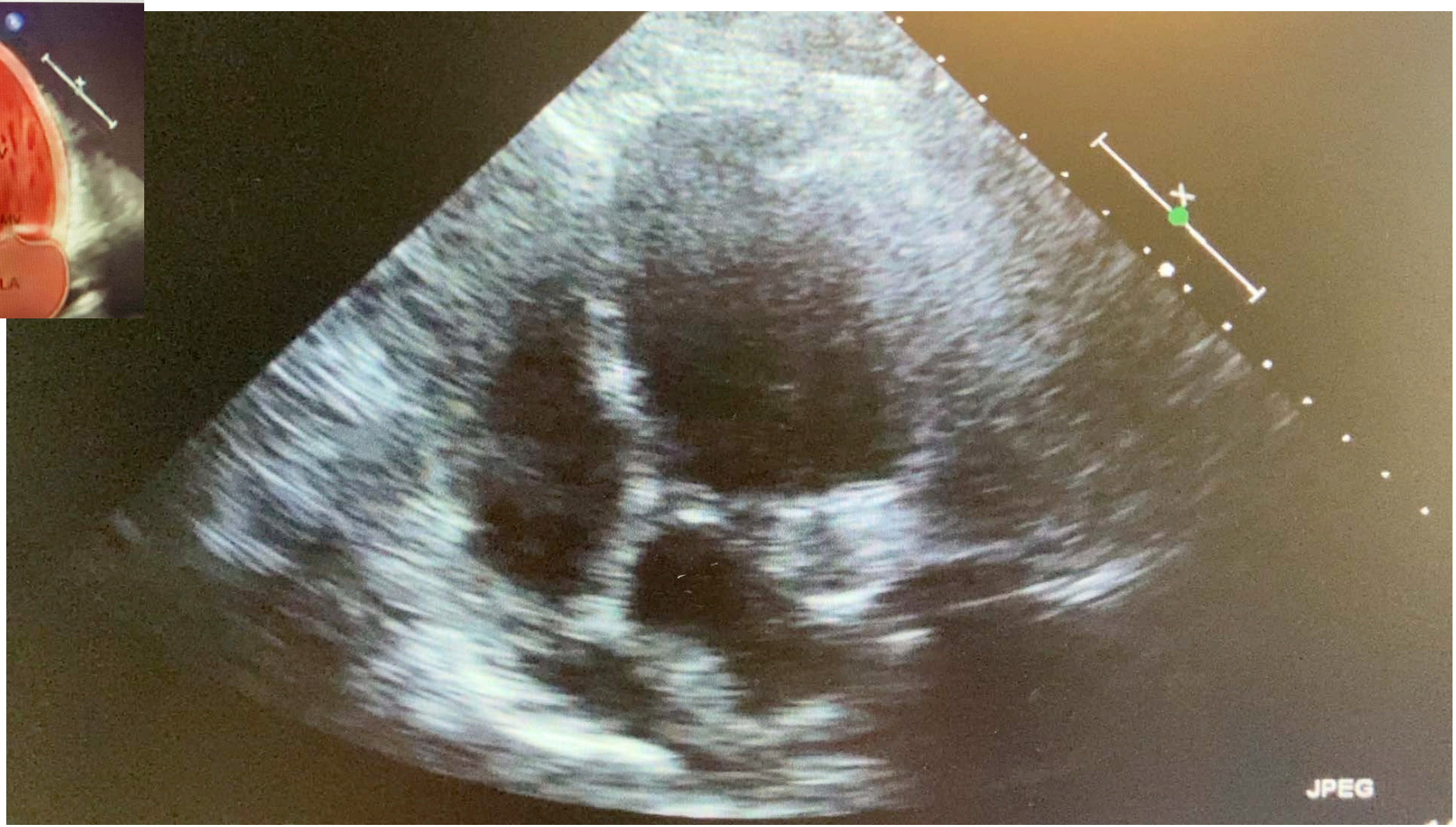
TEST Screening inicial:

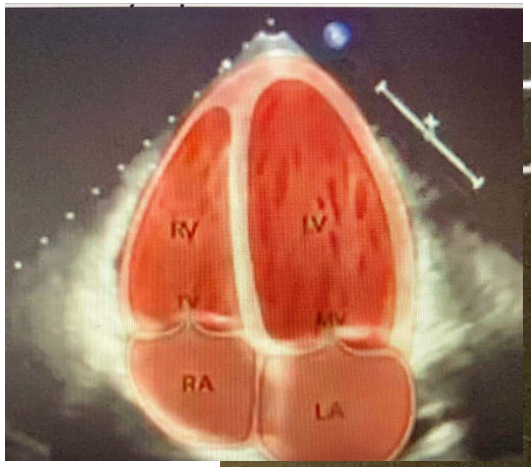
ECOCARDIOGRAMA CON CONTRASTE

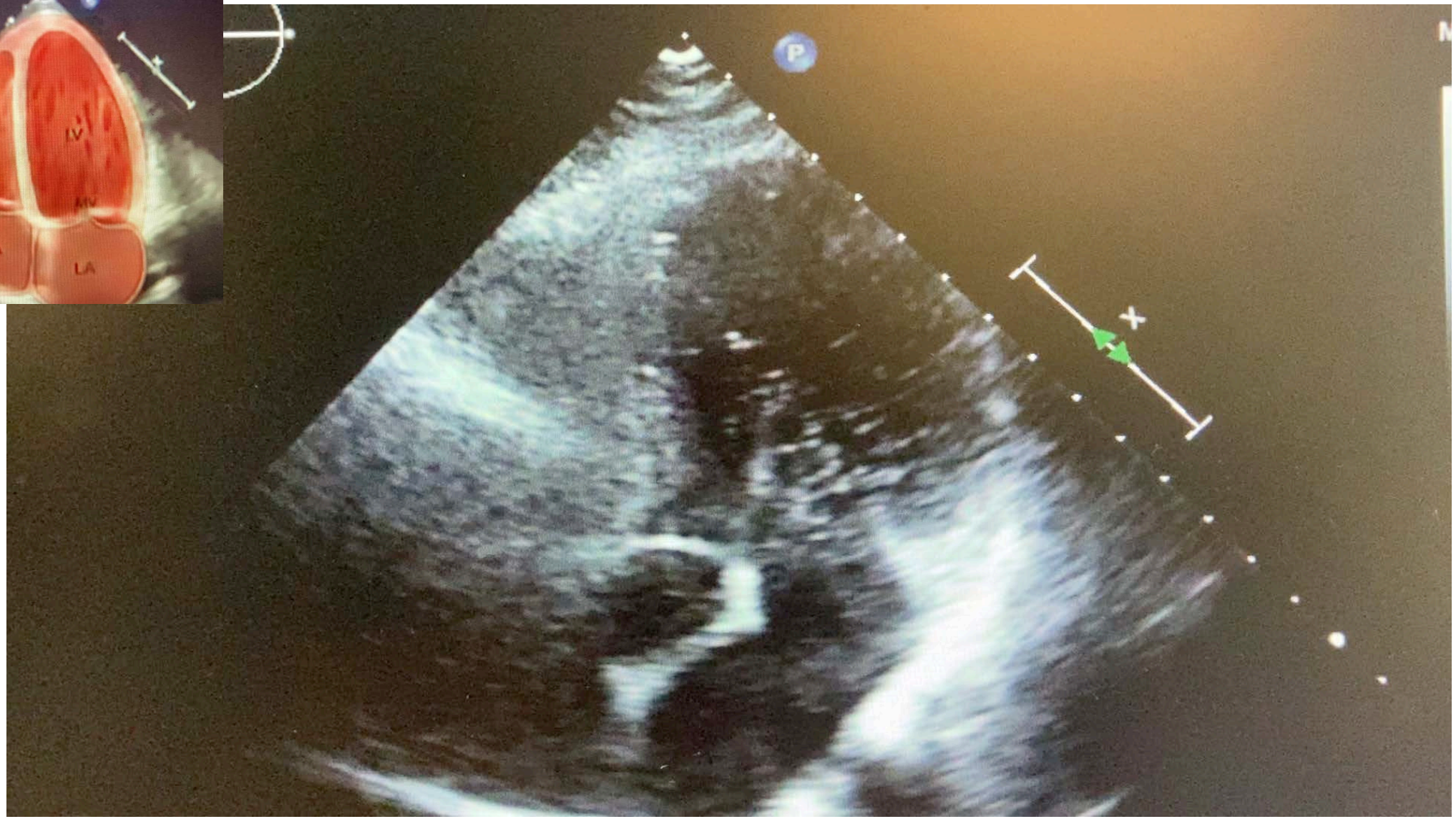


CORAZÓN en ecocardiograma


RV
LV
RA
LA

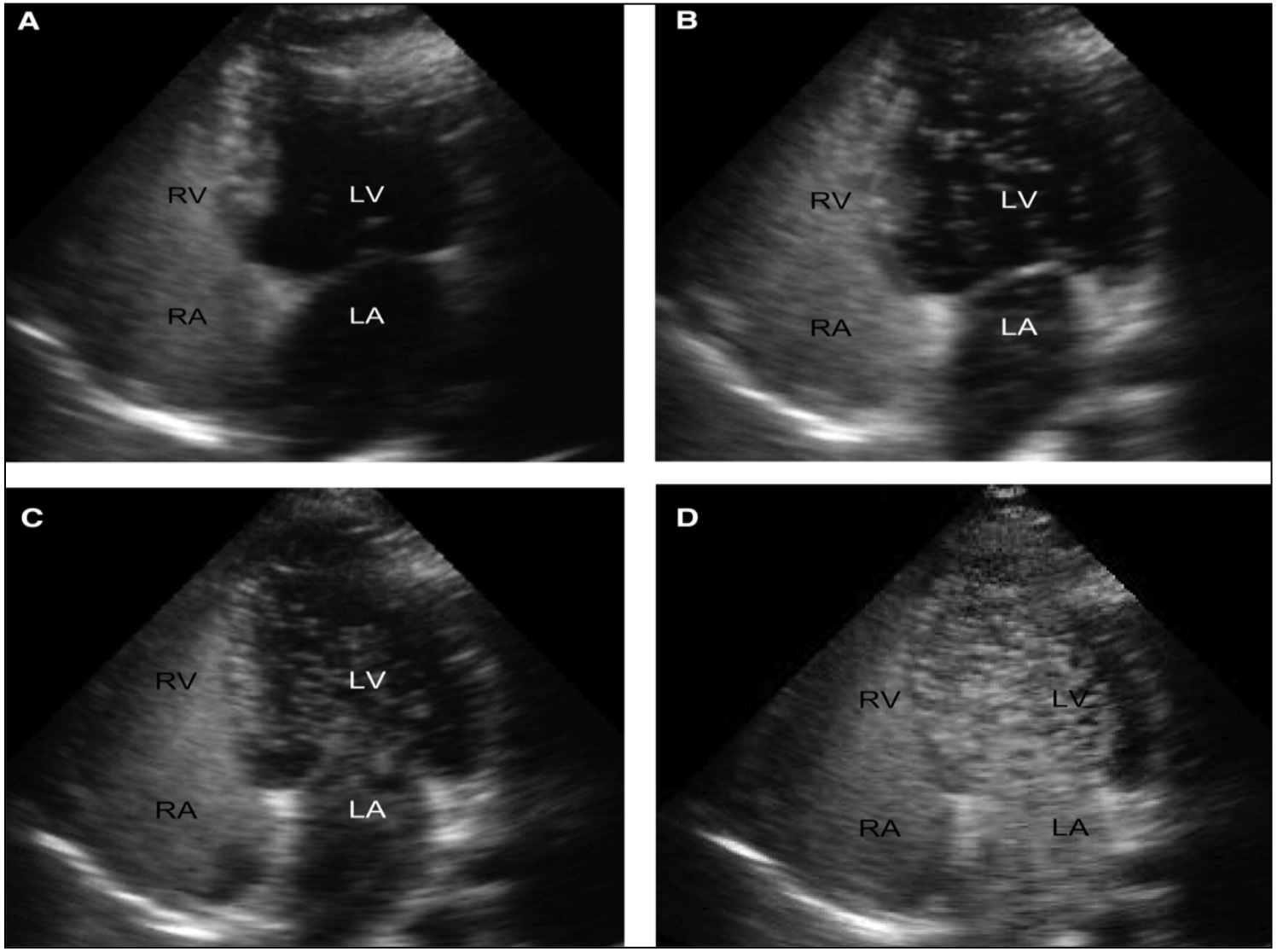

JPEG


RV
LV
RA
LA


P
X

Malformaciones AV Pulmonares.-

Grado 0: No paso
Grado I: Leve
Grado II: Modera
Grado III: Severo
Grado IV: Borra pared



¿Qué hacer según resultado ecocardiográfico?

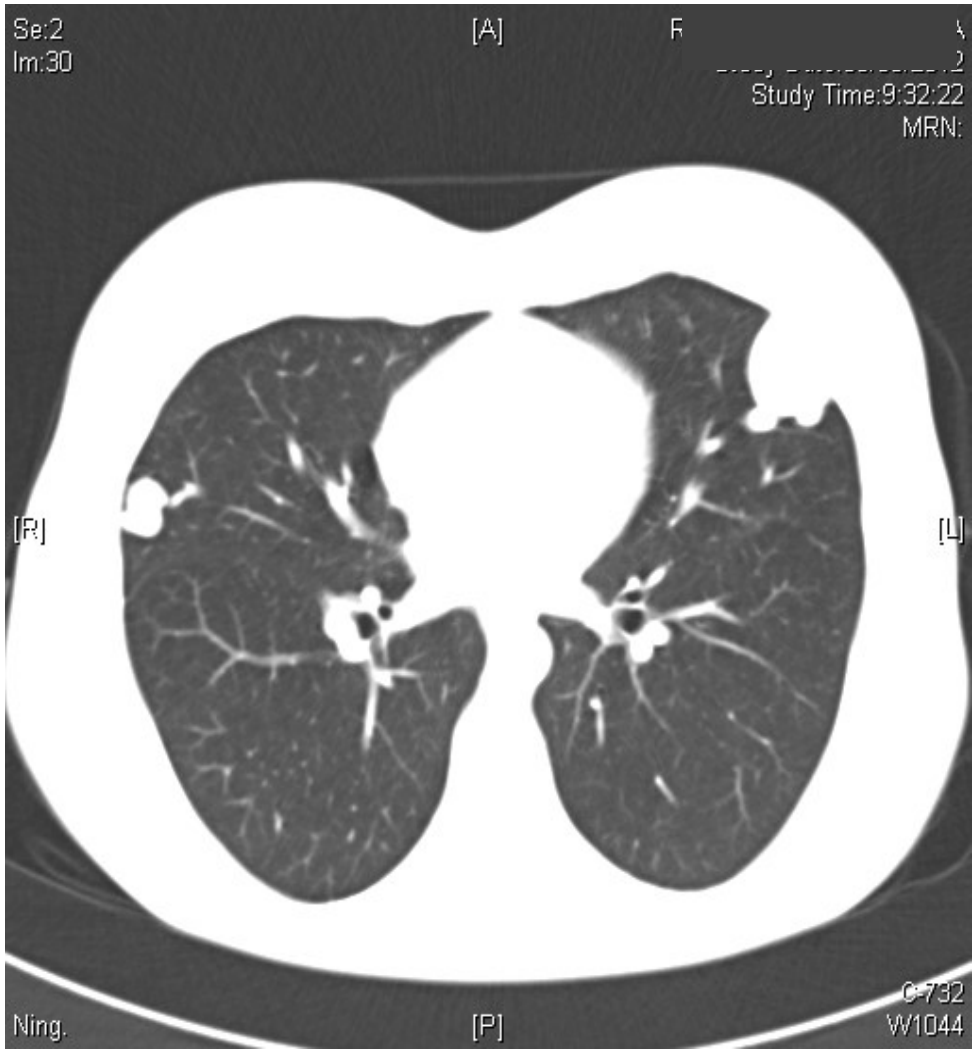
- **Grado 0**
- **Grado I**

Control ecográfico burbujas

- **Grado II**
- **Grado III**
- **Grado IV**

AngioTAC torácico

➡ Confirmar la presencia, tamaño y localización MAVP

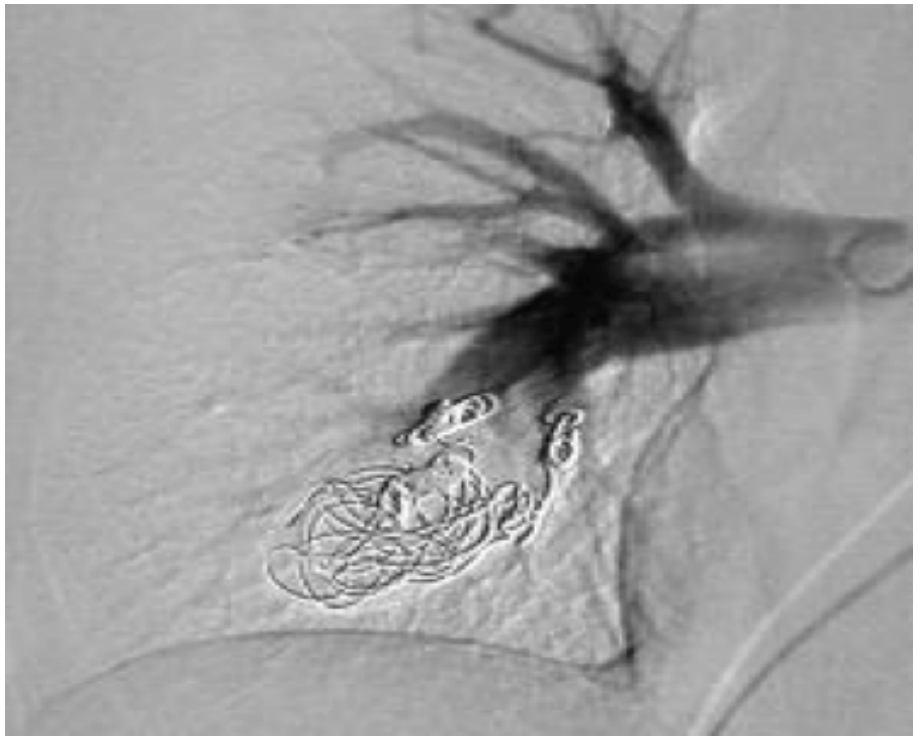

Se:2
Im:30
[A]
Study Time:9:32:22
MRN:
[R]
[L]
C:732
W1044
Ning.
[P]

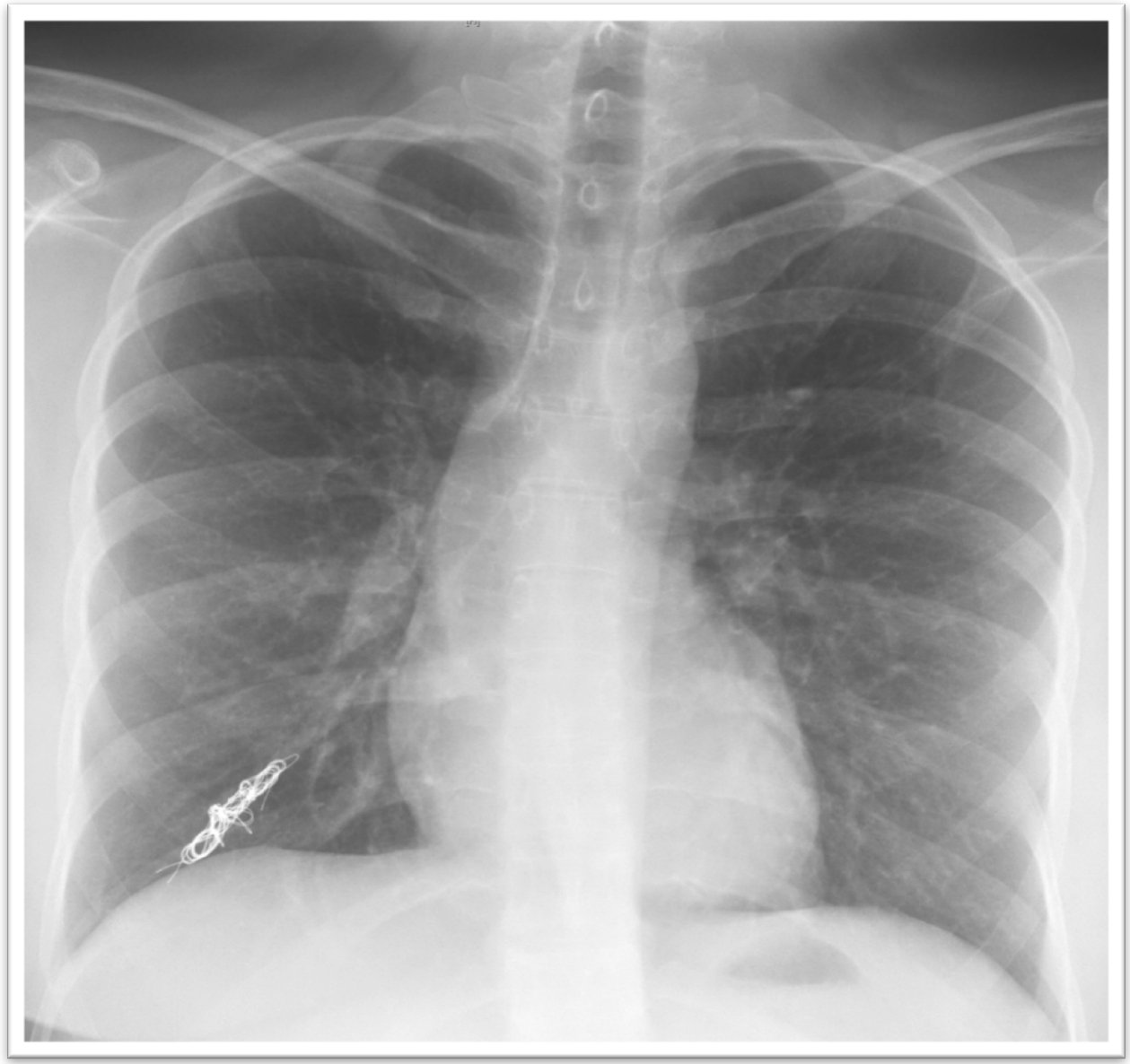
Se:5563
Im:1
H
R
L
kV 120
mA 142
SL 1
SP 0.700012
PX 0.56
512x512x412 [12 bit]
A
B 92 W 1153
O 75 C 134
F

Malformaciones AV Pulmonares.-

RAVI: Tratamiento con arteriografía / embolización:

MAVP ≥ 3mm





Malformaciones AV Pulmonares.-

- **Consejos** pacientes con MAVP:

  - **Profilaxis antibiótica**: Las MAV pulmonares predisponen absceso cerebral.

    Es recomendable en los siguientes procedimientos:

    1º.- Dentales: extracciones, limpieza dental o cirugía periodontal

    2º.- Genitourinarios (sondajes), en orofaringe, gastrointestinales y ginecológicos

  - **Evitar buceo**

1. MAV pulmonares
2. **MAV hepáticas**
3. MAV cerebrales
4. MAV gastro - intestinales

Malformaciones AV Hepáticas (MAVH).-

- Frecuencia: **30-70%** → Sólo un 5% dan clínica
- Screening inicial: Ecografía – Doppler / AngioTAC hepático

- Clasificación:
  - Telangiectasias difusas ←
  - Dilatación arteria hepática
  - Shunt entre diferentes vasos

- Evitar la realización de biopsias hepáticas

- Evitar la realización de embolizaciones de arteria hepática

- Seguimiento: ECO / Angio -TAC cada 5 años

1. MAV pulmonares
2. MAV hepáticas
3. **MAV cerebrales**
4. MAV gastro - intestinales

Malformaciones AV Cerebrales (MAVC).-

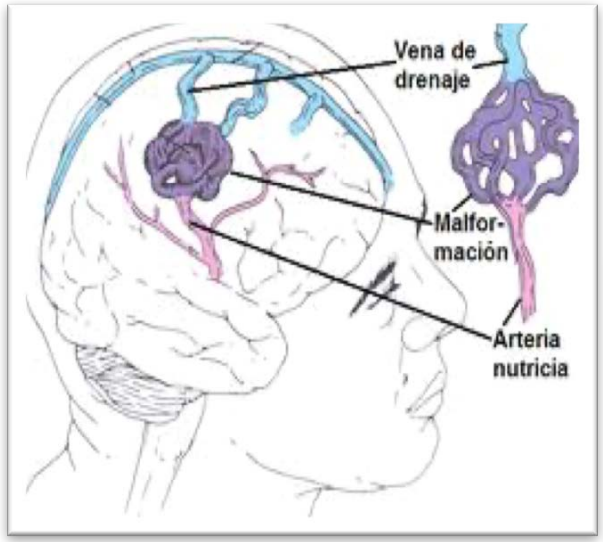
- Las malformaciones vasculares cerebrales → 5-23% de los pacientes
- Clasificación según morfología:

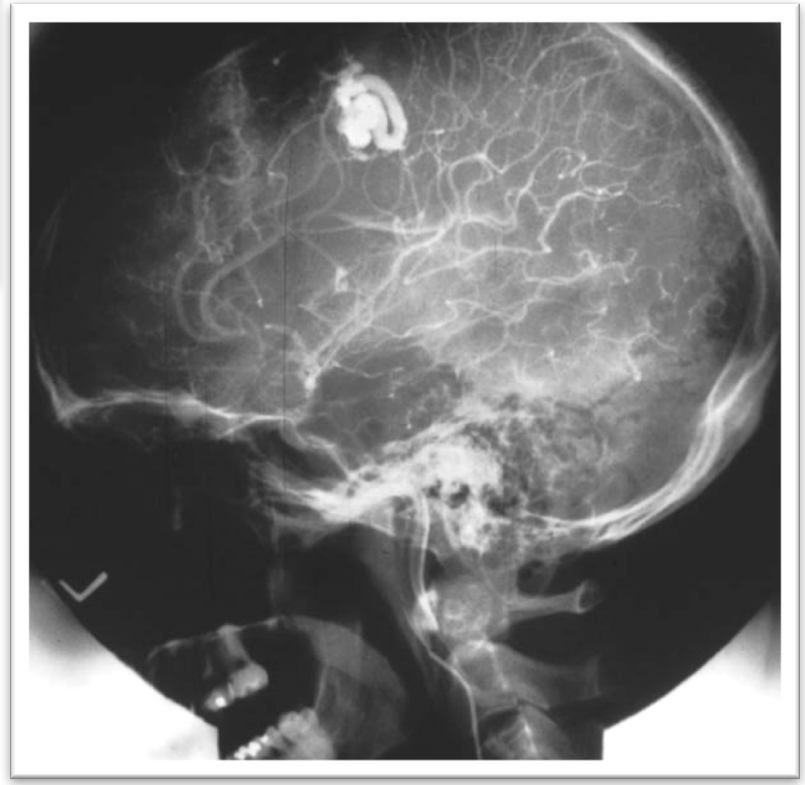
  - Malformaciones arteriovenosas (incluyendo las microMAVC)
  - Malformaciones carvernosas
  - Angiomas venosos
  - Telangiectasias capilares
  - Malformaciones de la vena de Galeno
  - Fístulas de alto flujo de la pía
  - Malformaciones mixtas

Malformaciones AV Cerebrales (MAVC).-

- Mejor técnica estudio: Angio - RM cerebral
- **Resultado de Angio-RM en adulto**:
  - Normal: Controversia seguimiento radiológico
  - Patológica: riesgo de sangrado del 0,5 al 4 % al año

- **Screening pediátrico en los 6 primeros meses de vida o al momento del diagnóstico:** MAVC el 50% son asintomáticas => **Eco Transcraneal**


Vena de drenaje
Malfor-mación
Arteria nutricia



A

1. MAV pulmonares
2. MAV hepáticas
3. MAV cerebrales
4. **MAV gastro - intestinales**

Malformaciones AV gastro-intestinales.-

- Las telangiectasias pueden aparecer por todo el tracto digestivo

    - Más comunes en el estómago y duodeno (75%)

- Generalmente después de los 40 años

- El sangrado es crónico y lento ➡ clínicamente silente

Malformaciones AV gastro-intestinales.-

- Protocolo screening inicial:

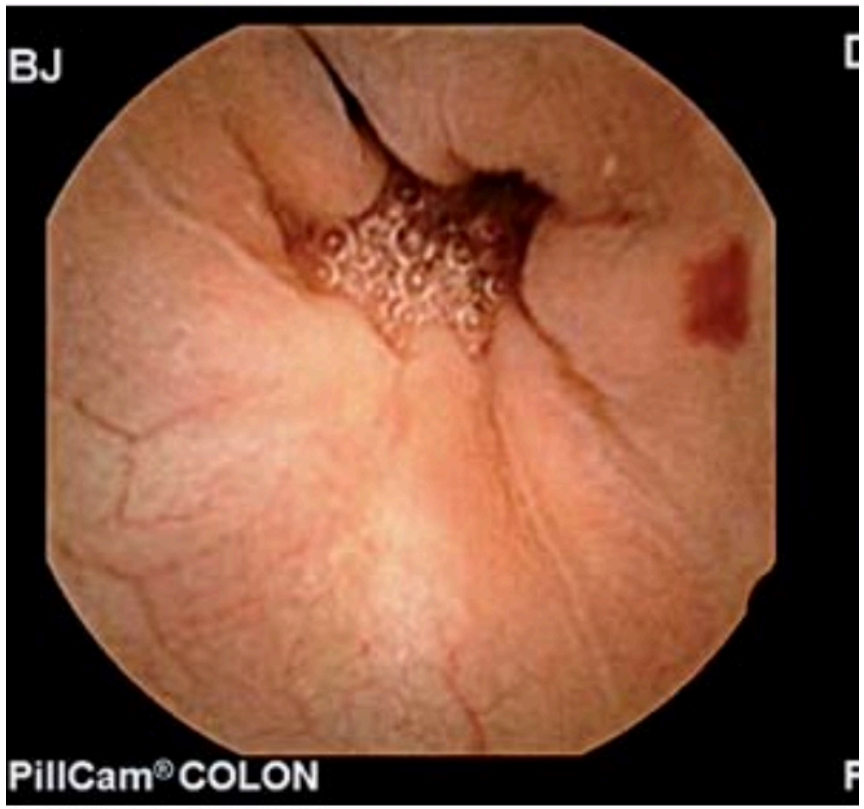
  - Realización de endoscopias digestivas: **NO a TODOS**

- Indicación:

  - Evidencia de sangrado ➡ melenas, rectorragias

  - Anemia sin justificación

Angiodisplasias gástricas



Angiodisplasia esófago distal

MAV gastro-intestinales… ¿Qué podemos hacer?

- **Electrocoagulación** angiodisplasia sangrantes ***endoscopia***:
  - Argón plasma

- **Otras opciones terapeúticas**: ***Farmacológicas***
  - Octreotido
  - Bevacizumab

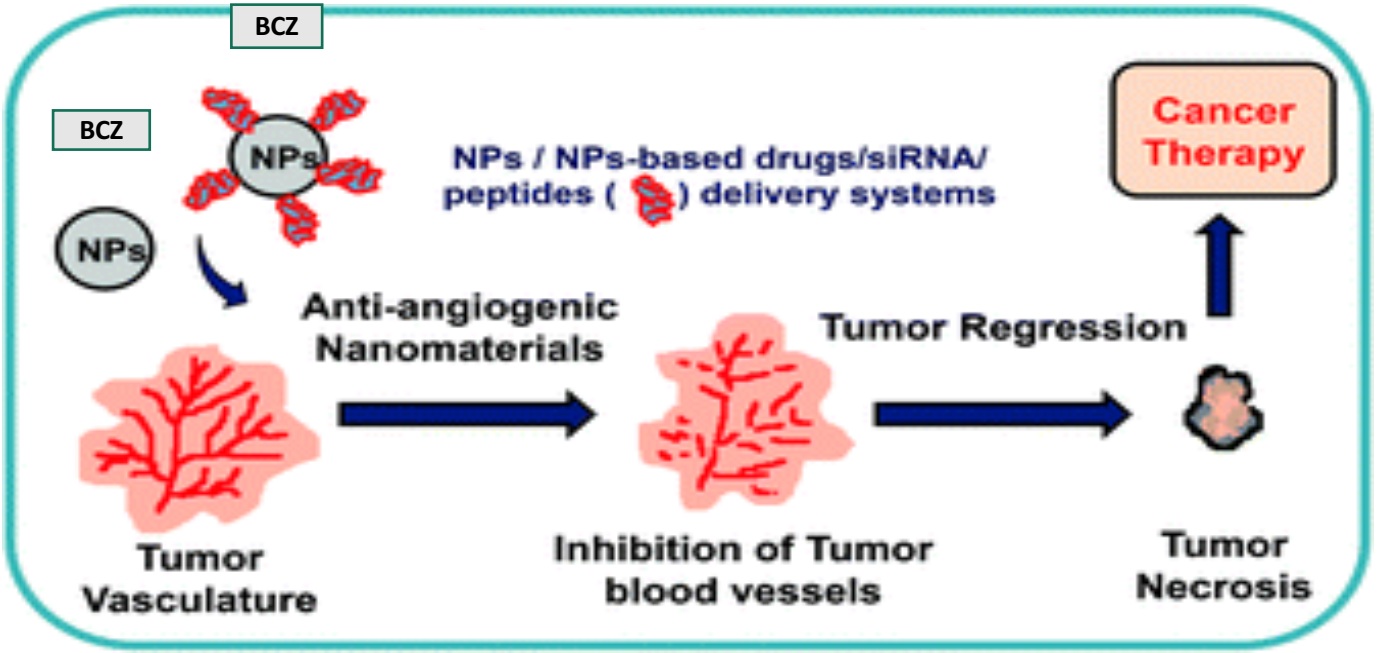
Octrotide. *Sandostatin®*

- Análogo somatostatina
- Vasoconstricción esplénica
- Hemorragia digestiva origen incierto

- Octreótide LAR (mensual) ➡ intramuscular
- Alto coste

Bevacizumab. *Avastin®*

- Anticuerpo monoclonal humano recombinante que inhibe factor de crecimiento endotelial (VEGF)
- Ampliamente utilizado en proceso tumorales por su efecto angiogénico



Descritos pequeños grupos y casos de HHT – **Bevacizumab** intravenoso

Dosis 5mg/Kg

Cada 2 semanas

4 - 6 dosis por ciclo

-Duración “periodo libre” de sangrado: 6 meses - 1 año

Consecuencias del sangrado nasal – GI: ANEMIA

- Hierro oral
- Hierro intravenoso ➡ Hopital de Día
  - Ferinject (Carboximaltosa Fe): máx 1000 mg/semanal
  - Feriv - Venofer (Sacarosa Fe): 100 -200 mg / 1-3 veces por semana
- Transfusión hematíes

Otras Recomendaciones muy importantes a tener en cuenta….

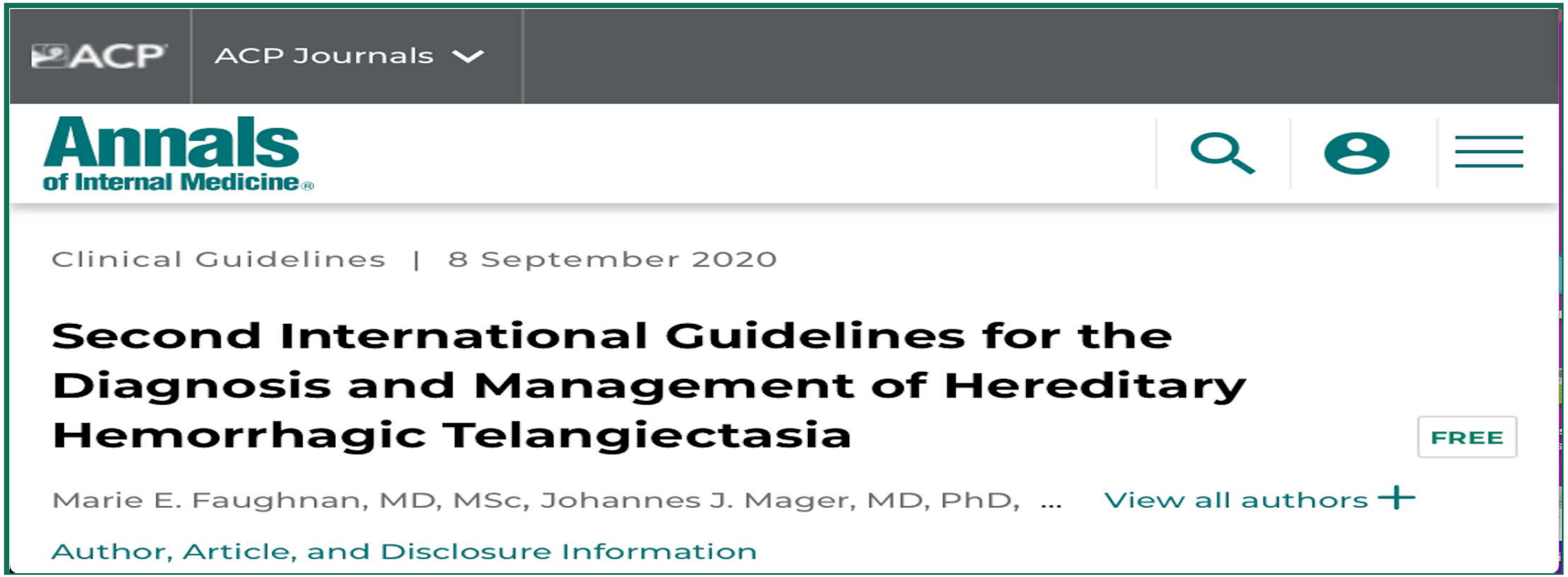
Embarazo y HHT

Aunque la mayoría de los embarazos y partos se desarrollan con total normalidad, es recomendable que por precaución, se manejen como **embarazos de riesgo**, con partos no prolongados. También se recomienda descartar la presencia de lesiones vasculares medulares en el caso de plantearse anestesia epidural

Pediatría y HHT

Se debe considerar a los hijos de pacientes con HHT como potencialmente afectos hasta que se descarte la enfermedad en el estudio genético. Es raro que los niños presenten síntomas en edades precoces, pero dado que puede haber casos con afectación pulmonar y cerebral temprana, es conveniente el seguimiento específico por pediatría, para valorar la realización de pruebas de imagen cerebral y de pulsioximetría, así como seguimiento específico

Embarazo - Pediatría y HHT



Conclusiones.-

- **THH**: enfermedad minoritaria: ***Quizás no tan rara en Canarias, ….***
- **Importancia**: realización del **Test Genético**
- La **coordinación** con otros servicios médicos es fundamental: **ORL**
- Así como la colaboración de Hospital de Día

Conclusiones.-

- El **despistaje de MAV** en órganos internos de forma **precoz**:
  - Seguimiento
  - Actuación
  - Evitar complicaciones graves

Gracias