



# Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria

## Síndrome de Rendu-Osler-Weber

La Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (THH) es una enfermedad caracterizada por la presencia de malformaciones arteriovenosas (MAVs) múltiples. La expresión clínica es dependiente de la edad, iniciándose en la infancia y con una posible progresión posterior de las MAVs hasta una fase estacionaria alrededor de los 50 años. El diagnóstico se basa en la presencia de epistaxis, telangiectasias cutáneas ó mucosas, MAVs viscerales, historia familiar o la presencia de una mutación patogénica en algunos de los genes relacionados con la enfermedad.

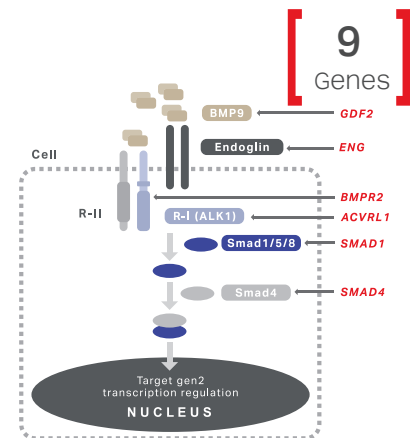
### Indicación de estudio genético:

- Pacientes con alguno de los cuatro Criterios de Curaçao que definen la enfermedad: 1) epistaxis espontáneas recurrentes, 2) telangiectasias cutáneas ó mucosas, 3) MAVs viscerales, ó 4) familiar de primer grado con estas características.
- Es de especial utilidad en pacientes con diagnóstico probable (2 criterios presentes) o poco probable (menos de dos criterios presentes), así como en pacientes con una presentación atípica de la enfermedad, que sugeriría una mutación en otros genes distintos a *ENG* o *ACVRL1*.
- El estudio genético ayuda a confirmar o descartar el diagnóstico clínico en estos individuos.
- Además, conocer el diagnóstico molecular de la enfermedad puede ofrecer información acerca del pronóstico, tipo de seguimiento más adecuado y manejo de la enfermedad.
- Identificar la mutación causal también es de utilidad en el screening genético familiar, permitiendo una detección temprana de los pacientes afectos a los que se les puede ofrecer un estudio y seguimiento clínico óptimos.
- Finalmente, tener identificada la mutación causal posibilita el realizar un Diagnóstico Genético Preimplantacional, detectando dicha mutación en los embriones antes de su implantación, para evitar la enfermedad en la descendencia.

### Rendimiento de estudio:

La rentabilidad de este panel es máxima para confirmar genéticamente la THH, siendo más alta cuanto mayor sea el número de Criterios clínicos de la enfermedad. Se estima que la probabilidad de detectar una mutación en los genes *ENG* ó *ACVRL1* es superior al 85% en aquellos pacientes que cumplen los cuatro Criterios de Curaçao. Sin embargo, hay que considerar otros genes secundarios en aquellos pacientes que no cumplen todos estos Criterios ó aquellos con una presentación atípica, por ejemplo, sin epistaxis. El panel de estudio actual incluye todos estos genes principales y secundarios, evitando repetir nuevos estudios genéticos y agilizando así la obtención de resultados.

El rendimiento del panel propuesto permite el diagnóstico de cualquiera de los genes definidos para la THH hasta la actualidad. También incluye el estudio del gen *RASA1*, causante del Síndrome malformaciones capilares-malformaciones arteriovenosas (CM-AVM), cuyas mutaciones se han descrito también como causantes de un cuadro superponible e indistinguible clínicamente de la THH. La manera de detectar las mutaciones en estos genes es el método de *Next Generation Sequencing* (NGS), que es el recomendado actualmente y permite detectar también mutaciones no definidas previamente. Para ello es de suma importancia tanto el contexto clínico como el estudio de cosegregación en familiares, que apoyarán el valor patológico de la mutación detectada. Además, con el estudio genético también se reportan los casos descritos en la literatura con la mutación detectada, datos que contribuyen a la interpretación clínica de dicha mutación.



## Panel Health in Code

### Panel de Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria

9 genes

Incluye:

- Los dos **genes principales** que engloban la mayoría de mutaciones que se han definido en relación con la THH: el gen *ENG* (que define la THH tipo 1, más relacionada con fístulas arteriovenosas pulmonares) y el gen *ACVRL1* (que define la THH tipo 2, con mayor frecuencia de afectación hepática).
- Otros genes prioritarios son el gen *SMAD4* y el gen *BMPR1A*, que definen una afectación de THH asociada al Síndrome de Poliposis Colónica Juvenil.
- Otros genes secundarios que son: los genes *SMAD1*, *GDF2 (BMP9)*, *BMP10*, *BMPR2* y *RASA1*.

*ENG* *ACVRL1* *SMAD4* *BMPR1A* *SMAD1* *GDF2 (BMP9)* *BMP10* *BMPR2* *RASA1*

• International guidelines for the diagnosis and management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. J Med Genet 2011;48:73-87  
• McDonald J, et al. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: genetics and molecular diagnostics in a new era. Front Genet 2015;6:1-8  
• Hernandez F, et al. Mutations in *RASA1* and *GDF2* identified in patients with clinical features of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. Hum Genome Var. 2015;2:15040