

Associazione Fondazione Italiana HHT
“Onilde Carini”
per la Teleangiectasia Emorragica Ereditaria

Diagnosi, Terapia e Assistenza per
la Teleangiectasia Emorragica
Ereditaria (HHT)

Prefazione

La teleangiectasia emorragica ereditaria (o HHT, sigla nata dalla dizione inglese e universalmente impiegata) è una malattia rara.

Chi ne è affetto molto spesso ottiene una diagnosi corretta dopo lunghe traversie, e coltiva a lungo il dubbio (spesso ragionevole) che la sua situazione sia in qualche modo sottovalutata, non compiutamente chiarita e in ogni caso di difficile trattamento.

Il medico trova nella rarità della patologia un ostacolo importante alle sue possibilità diagnostiche. Conseguono diagnosi sbagliate, diagnosi di comodo, sottostima della gravità.

Nello sforzo di offrire ai portatori di malattia rara e ai medici che li seguono uno strumento utile ed efficace, il Centro di Coordinamento Malattie Rare Mario Negri di Bergamo e Regione Lombardia hanno richiesto agli esperti dei centri di riferimento di scrivere i cosiddetti Protocolli di Diagnosi Terapia ed Assistenza (PDTA) per alcune decine di malattie rare.

Il PDTA per l'HHT è stato perciò scritto dai medici referenti per tale malattia, coordinati dalla dott.ssa Elisabetta Buscarini e dal prof. Cesare Danesino, per fornire un percorso efficace per la comprensione della malattia (estremamente variegata, con situazioni clinicamente non rilevanti fino a situazioni d'estrema gravità; con manifestazioni spesso ingannevoli che fanno pensare a patologie specialistiche mentre non sono altro che la faccia multi-specialistica della malattia).

Crediamo che il PDTA possa costituire un'utile introduzione alla malattia anche per il medico di medicina generale.

Nel 2000 è stata costituita l'Associazione dei pazienti, registrata con il nome di Associazione Fondazione Italiana HHT "Onilde Carini" con lo scopo di raccogliere la voce di centinaia e centinaia di malati da tutta Italia, ed è divenuta rapidamente, per numero di iscritti, la prima a livello europeo e la seconda al mondo.

Ogni anno, a Crema, si svolge la riunione dei pazienti (ed i partecipanti sono in costante crescita) durante la quale gli specialisti del settore illustrano l'andamento di nuovi studi, delle tecniche di cura, delle positività che rendono la malattia più sopportabile e vivibile.

Un sito web dedicato (www.hht.it) permette il contatto con pazienti vecchi e nuovi e dà la possibilità anche ai medici di base di saperne di più, conoscenza che da oggi viene ulteriormente supportata con la pubblicazione di questo Protocollo Diagnostico Terapeutico e di Assistenza.

Un gruppo su facebook sta crescendo: la possibilità per i pazienti di dialogare tra loro e di scambiarsi esperienze e consigli è certamente utile almeno a livello di conoscenza (il problema di tutte le malattie rare è la poca conoscenza della materia. Sta anche ai pazienti far sentire la propria voce, con tutti i mezzi possibili).

Ogni due anni si svolgono, a livello mondiale, convegni medici dedicati all'HHT: la partecipazione di medici specialisti è in costante crescita, dimostrando, alla fin fine, che questa patologia non è poi così rara come si potesse immaginare.

E che anche la speranza di una soluzione curativa non è solo utopia.

Paolo Federici

(Presidente dell'Associazione Fondazione Italiana HHT)

TELEANGIECTASIA EMORRAGICA EREDITARIA

Codice di esenzione RG0100

Definizione

La Teleangiectasia emorragica ereditaria (HHT, secondo l'acronimo inglese: Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia), anche definita malattia di Rendu-Osler-Weber dai primi Autori che l'hanno descritta, è un disordine ereditario del tessuto fibrovascolare, che si trasmette come carattere autosomico dominante. L'HHT ha una prevalenza stimata di 1 / 5000, ed è presente in tutte le etnie e in tutti i continenti. Lo stereotipo sintomatologico semplificato si fonda sulla presenza di emorragie (prevalentemente nasali) e di teleangiectasie a livello della cute e delle mucose visibili. La malattia può essere complicata da malformazioni artero-venose viscerali (polmonari, cerebrali, epatiche e gastrointestinali). Sfortunatamente, l'HHT spesso non viene diagnosticata e intere famiglie restano pertanto all'oscuro della possibilità di screening e di trattamento, con il rischio per bambini e adulti di sviluppare complicanze severe, talora mortali come un ictus o un'emorragia pericolosa per la vita. L'età media di insorgenza delle epistassi è 12 anni, con quasi il 100% dei soggetti interessati da questo sintomo entro i 40 anni. La maggior parte dei soggetti riferiscono la comparsa delle teleangiectasie della bocca, del viso o delle mani 5-30 anni dopo l'esordio delle epistassi; più comunemente durante la terza decade. Purtroppo, ci sono pochissimi dati sulla storia naturale di manifestazioni cliniche HHT e di come queste possono variare con il genotipo.

Gli studi genetici hanno identificato due tipi principali di malattia, HHT1 e HHT2 causate da mutazioni del gene che codifica per endoglin o per ACVRL1. Il primo locus (HHT1) è stato mappato sul cromosoma 9q33-34 e il secondo locus (HHT2), sul cromosoma 12q. L'HHT è sempre stata diagnosticata sulla base delle caratteristiche cliniche, ma può ora anche essere diagnosticata con test genetici.

Popolazione a cui rivolgersi (criteri di ingresso)

CRITERI CLINICI

Il sospetto di HHT può essere posto sulla base di:

- 1) un caso di HHT noto o sospetto negli ascendenti o collaterali dell'albero genealogico, e/o
- 2) storia personale e/o familiare di epistassi, e/o
- 3) presenza di malformazioni vascolari viscerali scoperte incidentalmente o per complicanze, e/o
- 4) presenza di teleangiectasie cutaneo-mucose

Nel 2000, sono stati pubblicati i criteri diagnostici clinici noti come i criteri di Curaçao.

I criteri di Curaçao per la identificazione di HHT sono stati così definiti:

- **EPISTASSI**, spontanee e ricorrenti (tipicamente notturne)
- **TELANGIECTASIE**, multiple alle caratteristiche localizzazioni: labbra, cavità orale, dita, naso
- **LESIONI VISCERALI**, malformazioni vascolari polmonari, malformazioni vascolari epatiche, malformazioni vascolari cerebrali, teleangiectasie gastrointestinali (con o senza sanguinamento)
- **STORIA FAMILIARE**, un parente di primo grado con HHT secondo questi criteri.

L'**epistassi** spontanea ricorrente è il sintomo più comune di HHT e porta spesso ad anemia da carenza di ferro.

Malformazioni vascolari cerebrali Il termine malformazione vascolare cerebrale (CAVM) si riferisce ad una varietà di anomalie vascolari, classificate sulla base della morfologia, tra cui: (1) malformazioni artero-venose (CAVM) (compresi microAVM di misura inferiore a 1 cm), (2), angiomi cavernosi, (3) angiomi venosi / anomalie dello sviluppo venoso, (4) teleangiectasie capillari; (5) malformazioni della vena di Galeno; (6) fistole ad alto flusso (AVF) e (7) malformazioni di tipo misto. Tutti questi tipi di CAVMs possono essere trovati nei soggetti HHT, anche se di solito sono associate con HHT le CAVM, le AVF, microAVM e telangiectasia. Una percentuale intorno al 10% (ma anche fino al 23%) dei soggetti HHT ha CAVM. Il rischio di sanguinamento in CAVM in HHT è stato valutato retrospettivamente in circa lo 0,5% /anno. In una più ampia serie di CAVM sporadica, il tasso annuo di rottura è di 2-4%. Ci sono diverse serie di casi e segnalazioni di conseguenze catastrofiche di emorragia da CAVM e AVF spinale che si verificano durante l'infanzia. Le CAVM possono (più raramente che nell'adulto) essere riscontrate in neonati e bambini con HHT. Prima dei 6 anni queste malformazioni tendono ad essere AVF; opinione degli esperti è che queste

malformazioni hanno una storia naturale più aggressiva che le CAVM tipo nidus, con presentazioni gravi quali emorragia intracerebrale, deficit cognitivo, insufficienza cardiaca, epilessia e idrocefalo.

Malformazioni vascolari polmonari (PAVM) vengono riscontrate nel 15-50% (e più frequentemente nei soggetti con HHT1) dei soggetti e possono determinare complicazioni invalidanti e pericolose per la vita, come l'ictus, TIA, ascesso cerebrale, emottisi massiccia e emotorace spontaneo. Il razionale per lo screening dei soggetti HHT per PAVM è quindi quello di rilevare una PAVM trattabile prima dello sviluppo di una complicazione grave. Le complicazioni neurologiche si presume si verifichino per embolizzazione paradossa attraverso le PAVM, mentre le complicanze emorragiche si verificano a causa della rottura spontanea della PAVM. Queste complicazioni sono state dimostrate in serie di soggetti HHT, inclusi anche soggetti pediatrici. Ci sono state anche segnalazioni che durante la gravidanza il rischio di complicazioni da PAVM possa essere maggiore.

Malformazioni vascolari epatiche (HAVM) sono presenti nel 32-78% (e più frequentemente nei soggetti con HHT2) dei soggetti HHT come connessioni anomale tra arteria epatica e vene sovraepatiche e/o vena porta, e/o connessioni veno-venose. Sono stati pubblicati recentemente dati di storia naturale delle HAVM in HHT, che dimostrano che i sintomi si verificano nel 25% dei soggetti con HHT e VMS fegato. Le presentazioni cliniche di VM fegato includono scompenso cardiaco ad alta portata, ipertensione portale, colangite, ischemia mesenterica, encefalopatia porto-sistemica.

Nei soggetti che hanno sintomi suggestivi di HAVM è importante stabilire la diagnosi di HAVM a scopo terapeutico e prognostico. La diagnosi di HAVM è utile anche per la diagnosi clinica di HHT, dal momento che il coinvolgimento viscerale è uno dei criteri clinici di diagnosi.

Teleangiectasie del tubo digerente: benché l'80% dei soggetti con HHT le abbiano, solo il 25-30% dei soggetti svilupperà sanguinamento gastrointestinale che si presenta raramente in modo significativo prima dei 40 anni di età. I soggetti con HHT e sanguinamento gastrointestinale possono anche non essere sintomatici, poiché il sanguinamento è di solito lento, cronico ed intermittente, spesso senza melena notevole. Nei casi più gravi il sanguinamento gastrointestinale è causa di morbilità, di dipendenza dalle trasfusioni di sangue e comporta aumento della mortalità. Le teleangiectasie gastriche e duodenali sono più comuni delle telangiectasie del colon e contribuiscono in modo più importante all'anemia cronica in soggetti HHT.

CRITERI STRUMENTALI

- Procedure diagnostiche

Pulsossimetria per la misurazione della saturazione arteriosa di O₂ Consente di valutare indirettamente la gravità dello shunt polmonare da PAVM.

ECOCARDIOGRAFIA CON CONTRASTO: test di primo livello per l'identificazione di malformazioni vascolari polmonari . L'ecocardiografia contrastata con soluzione fisiologica agitata permette di evidenziare uno shunt dx-sn extracardiaco e di quantificarlo con un grading (da 1 a 3) che correla con la possibilità di riscontrare malformazioni vascolari alla TAC

TAC MULTIDETETTORE DEL TORACE SENZA MDC : viene eseguita come esame di secondo livello nei soggetti che hanno ecocardiografia positiva (grado 2-3), per identificare le malformazioni vascolari polmonari (numero, sede, dimensioni); la TC non è stata raccomandato come test di screening, a causa dell'esposizione alle radiazioni associata, ma potrebbe essere considerata nei centri senza esperienza di ecocardiografia contrastata per lo screening di PAVM.

RISONANZA MAGNETICA (RM) CEREBRALE con e senza somministrazione di contrasto, da impiegare per la ricerca di malformazioni vascolari cerebrali nei soggetti con almeno 2 criteri di Curaçao di HHT, tenendo tuttavia presente che lo screening dei soggetti asintomatici per CAVM è raccomandato in molti paesi, ma rimane controverso in altri. Gli argomenti a favore e contro la ricerca di CAVM nei soggetti con HHT sono: le emorragie cerebrali nei soggetti con HHT di solito comportano esiti importanti e possono essere fatali; d'altra parte la maggior parte delle CAVM non sanguinerà; le indagini diagnostiche e soprattutto i trattamenti comportano rischi.

L'Associazione dei pazienti italiani con HHT (Associazione Fondazione Italiana HHT "Onilde Carini") interpellata nel 2005 su questo argomento ed in considerazione di questo contesto epidemiologico e clinico, si è espressa a favore dello screening per CAVM nelle famiglie con HHT (anche se ogni decisione deve essere discussa con il singolo paziente). Tuttavia nel 2010, durante la Riunione Annuale Nazionale dei pazienti con HHT, sono stati presentati i risultati di 5 anni di screening sistematico per CAVM presso il Centro HHT dell'Ospedale di Crema, che ha dimostrato una prevalenza dell'8% di CAVM nei soggetti

con HHT, nessuna dei quali aveva causato sintomi o segni clinici nè richiesto trattamento. A fronte di tali dati l'assemblea dell'Associazione Fondazione Italiana HHT ha concordato sul fatto che i clinici specialisti in HHT propongano l'effettuazione di RM cerebrale ai soggetti con HHT, presentando i pro ed i contro di tale accertamento (bassa possibilità di riscontro di CAVM, assenza di trattamento nella maggior parte dei casi), lasciando ad ogni soggetto la scelta se effettuarlo o meno.

La RM è considerata la modalità non-invasiva più affidabile per individuare CAVM, anche in età pediatrica, ma finora non ci sono studi di screening per la valutazione dei suoi risultati in HHT. Studi di screening in CAVM non-HHT, limitati da dimensioni ridotte e disegno retrospettivo, propongono sensibilità del 80-95% per le CAVM di medie e grandi dimensioni. La RM è meno sensibile per la rilevazione di micro-MAV, ma l'aggiunta di mezzo di contrasto (gadolinio nei pazienti > 2 anni di età) aumenta la sensibilità per microAVM. L'effettuazione di sequenze RM per identificare i prodotti di degradazione ematici (sequenze gradient echo) aumenta anche la sensibilità della RM per microAVM e emorragia asintomatica. Non ci sono raccomandazioni in materia di screening per AVM spinali, data la loro rarità e la mancanza di evidenze sull'utilità dello screening. Tuttavia, se lo screening per AVM spinale viene preso in considerazione (per esempio, per la necessità di effettuare un'anestesia peridurale in soggetti HHT) un esame RM T2 sagittale della colonna vertebrale è appropriato.

ECO-DOPPLER ADDOMINALE: Diverse modalità di imaging sono state studiate per lo screening e la diagnosi di HAVM in HHT: eco-Doppler, la risonanza magnetica, tomografia computerizzata (TC) e l'angiografia mesenterica. L'eco-Doppler è l'esame meno invasivo e non richiede nessun contrasto, è privo di complicanze, ed ha dimostrato un'eccellente sensibilità per le HAVM in HHT. La TC richiede l'esposizione alle radiazioni e implica il rischio di allergia al mezzo di contrasto. L'eco-Doppler viene perciò considerato l'esame di scelta per la diagnosi di HAVM in HHT. **N.B.** la biopsia epatica per la diagnosi di HAVM è inutile, potenzialmente rischiosa, e quindi controindicata.

STUDIO DELLE FOSSE NASALI: viene effettuato usualmente con rinoscopia anteriore che consente di visualizzare le fosse nasali, permettendo però la valutazione della parte più anteriore del distretto nasale; la fibrorinoscopia, che consente la valutazione di tutto il distretto nasale (parete laterale, parete mediale e rinofaringe), benchè non indispensabile per la diagnosi di teleangiectasie delle fosse nasali, consente la migliore definizione del loro numero e morfologia.

- Test di laboratorio

emocromo, metabolismo del ferro (sideremia, ferritina), funzionalità epatica, marcatori dei virus dell'epatite B e C, test di coagulazione

I test che, allo stato delle conoscenze, presentano per il paziente il miglior rapporto costo/beneficio per l'inquadramento diagnostico dei soggetti con sospetto HHT sono quindi:

- 1) Anamnesi personale/familiare/valutazione dell'albero genealogico
- 2) Esame obiettivo generale
- 3) Esami ematochimici
- 4) Eco-Doppler addominale
- 5) Valutazione ORL
- 6) SaO₂ in orto e clinostatismo
- 7) ECG
- 8) Ecocardiografia con contrasto
- 9) TAC polmonare multistrato senza m.d.c. (se ecocardiografia positiva)
- 10) RM cerebrale senza e con Gd

Esistono scarse evidenze riguardanti la diagnosi di HHT nei bambini: essi possono essere inclusi nello screening, dal momento che sono anche a rischio di complicazioni pericolose per la vita e il trattamento sembra essere altrettanto efficace in età pediatrica; devono essere valutati in presenza di sintomi/segni di complicanze di HHT; la decisione ad effettuare lo screening per HHT e sugli esami da utilizzare va quindi valutata con il centro di riferimento per HHT sulla base dei dati del bambino, del suo albero genealogico e dell'identificazione della mutazione nella famiglia.

NOTA

Gli accertamenti diagnostici sopra elencati possono essere svolti in regime ambulatoriale o ambulatoriale facilitato con esenzione R99; può essere previsto un DH diagnostico per la complessità dell'iter diagnostico necessario per la valutazione del paziente; il ricovero ordinario è consigliato sulla base della gravità clinica e delle procedure terapeutiche eventualmente necessarie.

CRITERI DIAGNOSTICI

Criteri di diagnosi che si ritiene debbano essere soddisfatti per effettuare un'esenzione per malattia rara

Premessa indispensabile è che la valutazione clinico-anamnestica e strumentale dei soggetti con sospetta HHT richiede conoscenze super-specialistiche e dovrebbe quindi essere effettuata da specialisti con esperienza specifica sull'HHT e le sue manifestazioni. Vanno inoltre ricordati i rischi derivanti da sedazione/anestesia nei bambini per le procedure diagnostiche in generale.

Una nota particolare riguarda le indagini endoscopiche digestive in soggetti con HHT: attualmente, la valutazione endoscopica è considerata il test gold standard per la valutazione del sanguinamento gastrointestinale nei soggetti con HHT. Poiché la presenza e il numero di telangiectasie gastro-duodenali hanno dimostrato di predire la presenza e il numero di telangiectasie digiunali ai fini della diagnosi, un'esofagogastroduodenoscopia (EGDS) è sufficiente nella maggior parte dei casi. Tuttavia deve essere sconsigliata qualunque indagine endoscopica gastrointestinale nei soggetti con HHT che non abbiano nessuna evidenza o sospetto di sanguinamento digestivo.

Elementi clinici essenziali per la diagnosi: anamnesi ed esame clinico.

Due dei quattro criteri di Curaçao (epistassi, storia familiare multigenerazionale) sono anamnestici; un criterio (telangiectasie) può essere ottenuto dall'esame clinico, integrato dall'esame otorinolaringoiatrico, che è comunque indispensabile per la valutazione delle epistassi.

La diagnosi di HHT è CERTA se sono presenti TRE criteri di Curaçao;

La diagnosi di HHT è PROBABILE se sono presenti DUE criteri;

La diagnosi è IMPROBABILE se sono presenti MENO DI DUE criteri.

Gli individui con diagnosi certa (3 criteri) sono da considerarsi affetti ai fini dell'esenzione; i soggetti con diagnosi probabile (2 criteri) sono da considerarsi affetti da HHT se maggiori di 40 anni. A qualunque età, in presenza di test genetico che dimostri mutazione causativa, il soggetto deve essere considerato affetto.

Nella valutazione dei risultati del gradino diagnostico clinico occorre tener presente l'età del soggetto poiché segni e sintomi della malattia possono avere una comparsa ritardata; in realtà la maggioranza dei soggetti presenta i criteri clinici della malattia attorno ai 40 anni e soltanto una minoranza esigua, prima dei dieci anni; pertanto al di sotto dei 20 anni, individuare meno di 2 criteri sulla base dell'esame clinico e dell'anamnesi non deve

essere considerato sufficiente per escludere la diagnosi, e, in particolare all'interno di un albero genealogico con HHT, dovrebbe essere consigliato un controllo a distanza a meno che la diagnosi di HHT possa essere esclusa con test genetico.

Infine se un paziente presenta i segni clinici della malattia in assenza di storia familiare prima di escludere la diagnosi di HHT occorre valutare (anche con test genetici) la possibilità di una mutazione de novo.

Elementi biochimici essenziali per la diagnosi: non esistono elementi biochimici caratteristici; alcuni test possono invece contribuire alla stadiazione di severità della malattia (ad es.: anemia).

Elementi strumentali essenziali per la diagnosi:

Presenza di malformazioni vascolari viscerali o teleangiectasie rivelate da uno o più degli esami strumentali.

Elementi genetici essenziali per la diagnosi

La maggioranza dei pazienti HHT (>80%) presentano mutazioni in uno dei due geni ENG (associato ad HHT1) o ACVRL1 (associato ad HHT2); le mutazioni ENG sono più comuni (61%) rispetto ad ACVRL1 (37%) nel Nord America e Nord Europa; il rapporto si inverte per il Sud Europa e l'Italia in particolare dove le mutazioni ACVRL1 sono più frequenti.

Il terzo gene identificato nel quale si osservano mutazioni è SMAD4, copre non più del 2% dei casi e si associa ad un quadro clinico più complesso (HHTJP) che unisce poliposi giovanile e HHT.

Sono state descritte altri due regioni cromosomiche che dovrebbero contenere altri due loci associati al quadro clinico HHT, ma i geni specifici di questi loci non sono ancora stati identificati .

HHT	OMIM	Tipo di HHT	Cromosoma	Simbolo genico	proteina
HHT1	#187300	Tipo 1	9	ENG	Endogлина
HHT2	#600376	Tipo 2	12	ACVRL1	Activin receptor like kinase ALK-1
HTJP	#175050	HTJP	18	SMAD4	Smad 4
HHT3	%601101	Type 3	5		
HHT4	%610655	Type 4	7		

Il caso indice è generalmente testato per entrambi i geni Endogлина e ACVRL1. In casi particolari, sulla base delle indicazioni ricavate dal quadro clinico, può essere raccomandato il test per SMAD4. Tutti i pazienti HHT con mutazioni del gene SMAD4 dovrebbero essere sottoposti insieme ai famigliari a screening per poliposi e malignità del tratto gastrointestinale.

Ad oggi le mutazioni sembrano essere mutuamente esclusive nel senso che non è mai stato segnalato alcun caso che abbia mutazioni causative della malattia in più di un gene. L'obiettivo del test genetico per la HHT è di identificare una specifica mutazione in un soggetto HHT (caso indice); successivamente la presenza della mutazione potrà essere confermata o esclusa nei famigliari, consentendo la diagnosi anche in soggetti (spesso bambini e giovani adulti) che non soddisfano i criteri diagnostici clinici. Il test genetico comprende il sequenziamento del DNA e la analisi degli esoni codificanti per il gene endogлина (ENG, HHT1) e per il gene ALK-1 (ACVRL1, HHT2). I test genetici in HHT sono complessi a causa del grande numero di mutazioni descritte (>600). La maggior parte delle famiglie hanno la propria "mutazione HHT".

Diversi autori hanno riportato una sensibilità di rilevazione di mutazione di circa il 75% per le analisi di sequenza di ENG e ACVRL1. L'uso di un ulteriore metodo per rilevare un'importante delezione / duplicazione aumenta il tasso di diagnosi di circa il 10%. C'è una considerevole sovrapposizione clinica tra pazienti / famiglie con mutazione ENG e ACVRL1, con MAV riportati in organi simili in entrambi i tipi. Pertanto il differente genotipo non dovrebbe influenzare in modo significativo le raccomandazioni di screening per le

MAV. La maggior parte dei pazienti / famiglie con mutazione SMAD4 segnalati finora hanno poliposi giovanile e sono quindi a rischio di malignità gastrointestinale.

Se nessuna mutazione è identificata dal test genetico (**test genetico negativo**) nel caso indice, i test genetici diagnostici non possono essere estesi ai membri della famiglia.

Queste famiglie devono essere informate che, in futuro, mutazioni HHT attualmente non rilevabili potrebbero essere scoperte nuove mutazioni HHT e nuovi metodi di indagine genetica. Nel frattempo, la diagnosi e la gestione medica dei familiari a rischio si baserà sui risultati clinici e la conoscenza della storia naturale di HHT.

Se è identificata una variante genetica di incerto significato (**test genetico dubbio**) nel caso indice, diventa rilevante la estensione dello studio alla famiglia con una approfondita collaborazione con il clinico di riferimento per verificare se la variante identificata si associ sempre oppure no con il quadro clinico della malattia; ulteriori prove di conferma o ulteriori informazioni interpretative potrebbero essere disponibili in futuro, per chiarire se la variante in questione è in realtà una variante benigna o una che causa la mutazione.

Se l'analisi completa del gene per l'ENG e ACVRL1 geni è negativa al momento non si procede con l'analisi di altri geni; l'analisi del gene SMAD4 è riservata alle famiglie con storia di poliposi giovanile associata ai segni di HHT.

La **diagnosi prenatale** è tecnicamente fattibile, solo per le famiglie nelle quali sia identificata una mutazione causativa della malattia; può essere in teoria richiesta da alcune famiglie, in generale, tuttavia, c'è stato poco interesse, o uso di diagnosi prenatale per HHT in vista della comparsa dei sintomi in età adulta, della longevità della grande maggioranza dei casi, e dello stato di paucisintomaticità della maggior parte dei pazienti HHT.

Un ulteriore rilevante motivo che è controindicazione alla diagnosi prenatale è che la identificazione di una mutazione nel feto non permette poi di fornire ai genitori valutazioni prognostiche precise in merito alla età di comparsa, alla severità ed al tipo di segni clinici della malattia che in effetti compariranno poi in epoca post natale.

Ulteriori elementi (non essenziali per la diagnosi)

L'anomalia di base della malattia, cioè un'anomala connessione tra arteriole e venule, può essere presente in qualunque organo del corpo, e può pertanto determinare vari reperti patologici accessori: dalla microematuria alla presenza di malformazioni vascolari spleniche, oculari etc. Attualmente non è indicato lo screening di malformazioni vascolari al di fuori di quelle elencate, se non in presenza di sintomatologia d'organo che lo richieda.

CRITERI TERAPEUTICI

Non esiste ad oggi alcuna terapia per il difetto genetico alla base della HHT; esistono invece interventi mirati alla correzione delle complicanze della malattia.

La terapia delle complicanze dell' HHT richiede conoscenze super-specialistiche e dovrebbe quindi essere valutata ed effettuata da specialisti con esperienza specifica sull'HHT e le sue manifestazioni.

1) **Anemia:** la somministrazione di ferro è la terapia di prima linea per l'anemia lieve e cronica secondaria a sanguinamento in HHT. Per la ricostituzione delle riserve di ferro il medico può selezionare la formulazione orale di ferro che è meglio tollerata dal paziente, fino a quando il dosaggio è adeguato. Spesso sarà necessaria terapia per 6-12 mesi, ad esempio, ferroso solfato 105 mg die, ma la dose e la durata sono regolati in funzione dell'emoglobina del paziente e della risposta della ferritina. Se una preparazione di ferro per via orale non è tollerata, dovrebbe essere considerato un altro preparato. Se la somministrazione di ferro per via orale è insufficiente o non tollerata, si ricorre alla somministrazione di ferro per via endovenosa. Alcuni soggetti possono richiedere l'integrazione di ferro a lungo termine o permanente. Se viene considerata la terapia supplementare con eritropoietina, i soggetti devono essere valutati e trattati per le PAVM prima dell'inizio della terapia, a causa dell'aumentato rischio tromboembolico.

2) **Epistassi:** la gestione dell'epistassi cronica recidivante in HHT consiste in primo luogo nella prevenzione con provvedimenti volti a mantenere l'integrità della mucosa nasale, come ad esempio l'umidificazione. Il razionale è che il disseccamento mucoso e la formazione di croste dovuti al flusso d'aria endonasale danneggiano le telangiectasie endonasali con maggiore facilità al sanguinamento secondario mentre l'umidificazione dovrebbe contribuire a prevenire questo danno. I farmaci **topici**, (soluzione salina, unguenti nasali, pomate antibiotiche, creme a base di estrogeni, antifibrinolitici) hanno dimostrato un successo variabile nel diminuire le epistassi in HHT. Vi è insufficiente evidenza per consigliare una terapia topica rispetto ad un'altra.

Diverse **terapie mediche** sono state riportate per le epistassi in HHT, ma non ci sono studi ben progettati per sostenere la loro efficacia. Uno studio randomizzato controllato in doppio cieco con placebo, sull'utilizzo di estrogeni non ha mostrato alcuna riduzione

significativa nella frequenza di sanguinamento o nella sua intensità. E' in corso uno studio franco-italiano sull'utilizzo dell'acido tranexamico per le epistassi (1 gr x 3/die). Esistono segnalazioni in casi sporadici o piccole serie di casi dell'efficacia dei farmaci antiangiogenetici (ad es.: talidomide, bevacizumab), che allo stato attuale dovrebbero essere somministrati solo all'interno di protocolli.

Le **terapie invasive** per epistassi in HHT includono laser endonasale, coagulazione chimica o elettrica, la sostituzione della mucosa endonasale con trapianto autologo di pelle o di mucosa buccale (dermoplastica), l'embolizzazione dell'arteria nasale e la chiusura della cavità nasale (conosciuta come procedura di Young). Non ci sono stati studi controllati comparativi di queste procedure, ma solo serie di casi. La cauterizzazione elettrica mediante pinza mono o bipolare a causa del traumatismo termico con elevato rischio di perforazione del setto nasale è oggi poco utilizzata. In letteratura sono presenti esperienze con diversi tipi di laser (pulsed dye laser, CO₂ laser Nd:YAG laser, KTP laser). L'Argon plasma coagulation, inoltre, si è dimostrato una valida alternativa alle metodiche laser nel trattamento delle epistassi. Le linee guida internazionali suggeriscono che la coagulazione endonasale per il trattamento di epistassi moderata in HHT sembra essere a rischio basso con miglioramento soggettivo nella maggior parte dei pazienti, mentre la cauterizzazione chimica (ad es AgNO₃) sembra avere risultati più scadenti e più alto rischio di sanguinamento intraoperatorio. La dermoplastica del setto è stata effettuata in una serie retrospettiva di soggetti con epistassi severa, con riduzione della necessità di trasfusioni e miglioramento della qualità di vita, ma il follow-up era disponibile in <50% dei soggetti trattati e si sono registrate complicanze incluse formazione endonasale di croste e secchezza. La procedura di Young è stata utilizzata in una piccola serie di soggetti con epistassi grave ed ha ottenuto la cessazione dell'epistassi e miglioramento della qualità di vita. La riduzione dell'apporto vascolare che mira a ridurre il flusso sanguigno delle malformazioni vascolari della mucosa nasale può essere ottenuto mediante interventi di embolizzazione sotto controllo angiografico dell'arteria mascellare interna, mediante legatura di vasi arteriosi, iniezione locale di sostanze sclerosanti. Le possibili complicanze, anche gravi (ischemie cerebrali, paralisi facciali, reazione anafilattica, embolizzazione in vasi intracranici) di questi tipi di trattamenti ne limitano l'utilizzo a casi clinici selezionati, non responder alla terapia chirurgica mini-invasiva. Gli altri tipi riportati di approccio volti al trattamento delle epistassi (brachiterapia con ¹⁹²Iridium e ²²⁶Radium, settodermoplastica, chiusura anteriore delle fosse nasali) sono caratterizzati da una maggiore invasività ed elevato rischio di destrutturazione anatomica delle fosse nasali, fattore aggravante

sull'entità del sanguinamento. Anche queste procedure pertanto vengono considerate solo in casi selezionati non responder ad altri trattamenti.

Non ci sono studi ben disegnati sulla gestione dell'epistassi acuta, anche se il tamponamento nasale è spesso utilizzato per controllare l'emorragia acuta. Tuttavia la rimozione del tampone può causare ri-sanguinamento. Questo può essere minimizzato con l'utilizzo di tampone atraumatico, ad esempio utilizzando tamponi lubrificati o pneumatici. I tamponi pneumatici a bassa pressione riducono al minimo il danno ischemico della mucosa e consentono l'inserimento e la rimozione del tampone sgonfiato. In generale, il tamponamento nasale deve essere evitato per quanto possibile. Due serie non controllate di embolizzazione in soggetti con grave epistassi in corso, nonostante il tamponamento, hanno riportato eccellenti percentuali di successo immediato (80-100%), ma con recidiva precoce di epistassi e il rischio di gravi complicanze procedurali (ictus, necrosi dei tessuti).

Non ci sono studi pubblicati riguardanti l'uso di anticoagulanti in HHT; secondo l'esperienza di esperti esiste una notevole variabilità di risultati, ma la maggior parte dei soggetti HHT tollerano bene gli anticoagulanti. Quando si renda necessaria una terapia anticoagulante per una comorbilità, è necessario valutare, caso per caso, se prevalga il rischio emorragico o il rischio legato alla comorbilità.

3) **Malformazioni vascolari epatiche:** nello scompenso ad alta gittata secondario a malformazioni vascolari epatiche si utilizza terapia cardiologica intensiva (dieta iposodica, diuretici, digitale, antiaritmici, ACE-inibitori, beta-bloccanti); nei casi che non rispondono a terapia intensiva si ricorre a trapianto epatico. In caso di ipertensione portale complicata o colangite ischemica secondarie a malformazioni vascolari epatiche si ricorre a terapia medica e/o endoscopica intensiva; nei casi che non rispondono a terapia intensiva si ricorre a trapianto epatico. L'embolizzazione transarteriosa delle malformazioni vascolari epatiche non dovrebbe essere considerata come opzione di prima linea terapeutica, dato l'elevato rischio di necrosi post-embolizzazione, e le complicanze fatali di questa procedura. Essa può essere utile in casi selezionati, come ad esempio un paziente con scompenso cardiaco che non ha risposto a una terapia medica ottimale e non è candidabile al trapianto di fegato. I rischi e i benefici di embolizzazione e trapianto devono essere valutati su base individuale, in base al tipo di manovra, sindrome clinica, le caratteristiche del paziente e la preferenza del paziente. Le linee guida internazionali raccomandano di considerare il trapianto di fegato in soggetti con HAVM che sviluppano: necrosi ischemica biliare, scompenso cardiaco intrattabile, ipertensione portale intrattabile.

Dal momento che il trapianto di fegato per le HAVM ha un buon tasso di sopravvivenza, è una ragionevole opzione per i soggetti con gravi complicazioni da HAVM refrattarie alla terapia di prima linea.

4) **Malformazioni vascolari polmonari:** per le malformazioni vascolari polmonari il trattamento è indicato indipendentemente dal fatto che abbiano o meno causato complicanze (ascesso cerebrale, ictus); recenti linee guida internazionali raccomandano il trattamento di embolizzazione transarteriosa delle PAVM in tutti gli adulti con PAVM e nei bambini con PAVM sintomatica. La decisione di trattare bambini asintomatici (senza dispnea, intolleranza all'esercizio no, nessun ritardo di crescita, senza cianosi o clubbing, nessuna complicazione precedente) dovrebbe essere presa caso per caso. Attualmente non vi è alcun ruolo per la terapia chirurgica delle PAVM, ad eccezione che nella gestione delle emorragie pericolose per la vita in un centro in cui la competenza necessaria per l'embolizzazione non è disponibile.

5) **Malformazioni vascolari cerebrali:** la decisione a trattare le malformazioni vascolari cerebrali dipende da vari fattori e non necessariamente alla diagnosi segue il trattamento. Sebbene il trattamento possa fornire una riduzione del rischio di emorragia cerebrale, i rischi procedurali sono significativi. Le linee guida internazionali hanno convenuto che le strategie di trattamento efficace includono embolizzazione, microchirurgia e radiochirurgia stereotassica, o combinazione di queste. Data la rarità delle CAVM e dei rischi connessi al trattamento, si raccomanda che ogni caso sia gestito in maniera personalizzata e che le decisioni sui test invasivi e la terapia debbano avvenire in centri con una significativa esperienza e competenza in tutte le modalità di trattamento. Embolizzazione o oblitterazione microchirurgica delle fistole piali a flusso elevato nei bambini possono avere effetti benefici significativi se effettuate da un centro neurovascolare con esperienza in queste tecniche nei bambini. Non vi sono dati sufficienti a definire la gestione delle CAVM durante la gravidanza e il parto. Le linee guida internazionali raccomandano che in donne in gravidanza con HHT e CAVM asintomatica il trattamento definitivo delle CAVM venga eventualmente differito a dopo il parto e che la modalità di parto sia decisa secondo le necessità ostetriche.

6) **Sanguinamento digestivo:** quando i soggetti HHT con sanguinamento digestivo non riescono a mantenere l'emoglobina a un livello accettabile (9-10 g / dl o più alto) con somministrazione orale e / o IV di ferro, si dovrebbe prendere in considerazione la terapia ormonale o con antifibrinolitici, nei soggetti senza controindicazioni. Il dosaggio usuale per la terapia ormonale in HHT è 0,050 mg di etinilestradiolo e noretisterone 1 mg/die. Per gli

uomini il danazolo rappresenta un'alternativa con meno effetti collaterali (dosaggio: 200 mg per os tre volte al giorno per sei settimane, seguite da 200 mg / die nei soggetti responsivi). Un'altra alternativa è la terapia con acido aminocaproico o acido tranexamico. L'acido aminocaproico di solito è iniziato a 500 mg per via orale per 4 volte/die e aumentato fino ad un massimo di 2500 mg per via orale per 4/die (10 gr / die). L'acido tranexamico è solitamente iniziato con 500 mg per os ogni 8-12 ore fino a 1-1,5 grammi per via orale ogni 8-12 ore. I soggetti devono essere controllati e trattati per PAVM prima di avviare una di queste terapie sistemiche, dato il teorico rischio trombotico. Piccole serie di casi e l'esperienza degli esperti suggeriscono che la terapia endoscopica, utilizzando argon plasma coagulazione o laser Nd-YAG, può essere utile per la riduzione di sanguinamento gastrointestinale in HHT. La terapia endoscopica può essere utilizzata quando la terapia marziale è insufficiente a controllare l'anemia. Non ci sono prove a sostegno della cauterizzazione di teleangectasie del colon, o per la chirurgia o per l'embolizzazione transarteriosa nella gestione del sanguinamento gastrointestinale in HHT. I clinici, con esperienza nel trattamento di sanguinamenti del tratto gastrointestinale in HHT sono meglio preparati a prendere decisioni su quando trattare questi sanguinamenti in HHT e possono avere risultati migliori nelle procedure messe in atto.

Aspetti assistenziali

La diagnosi di malattia (certificata da un Centro di riferimento) dà diritto all'esenzione dal ticket per tutte le procedure e le terapie correlate all'HHT: cod. RG 0100

Può essere richiesta invalidità civile - Legge 118/1971 - alla ASL competente (riduzione percentuale della capacità lavorativa; per invalidità civile superiore a 2/3: esenzione totale ticket; beneficio economico con il limite del reddito).

Ad esempio:

Insufficienza cardiaca lieve (NYHA I) 21-30 %, moderata (NYHA II) 41-50%, grave (NYHA III) 71-80%, gravissima (NYHA IV) 100%.

Emiparesi 41-50% (emisoma dominante), 31-40% (emisoma non dominante);

Emiparesi grave/Emiplegia 61-70% (dominante), 51-70% (non dominante, 100% (con disturbi sfinterici);

Sindrome occipitale con emianopsia 41-50%;

Sindrome cerebellare 41-50%, grave 91-100%;

Sindrome parietale 20% (con quadrantopsia), 41-50% (con aprassia bilaterale delle mani);
Epatopatia cronica con ipertensione portale 71-80%

N.B.: sotto i 15 e sopra i 65 anni si valutano le difficoltà a svolgere le funzioni e i compiti propri dell'età.

Principali benefici economici derivanti dal riconoscimento di invalido civile (a seconda del grado di invalidità):

- Collocamento agevolato al lavoro;
- Esenzione dalla spesa farmaceutica e/o diagnostica per tutte le patologie;
- Agevolazioni fiscali;
- Pensionamento anticipato;
- Assegno o pensione di invalidità;
- Indennità di frequenza (minori di 18 anni);
- Indennità di accompagnamento.

Richiesta di accertamento di handicap grave o superiore a 2/3, ai sensi della legge 104/1992, sia nell'adulto che nel minore (da chiedere alla ASL competente).

Principali benefici spettanti (in base al grado di handicap):

- Agevolazioni fiscali;
- Prolungamento del congedo per maternità/concessione di permessi orari quotidiani;
- Permessi mensili e congedi temporanei retribuiti (per i permessi lavorativi è necessario il riconoscimento della gravità (art. 3; comma 3): necessità di intervento assistenziale permanente continuativo e globale);
- Scelta della sede di lavoro/rifiuto di trasferimento;
- Esenzione dal lavoro notturno.

Monitoraggio

Anemia

L'emoglobina e i livelli di sideremia e ferritina devono essere monitorati regolarmente, a seconda della gravità dell'anemia, fino a quando anemia e carenza di ferro sono risolti. Tutti i soggetti oltre i 35 anni dovrebbero effettuare controllo almeno annuale di

emoglobina o ematocrito a causa del significativo aumento del rischio di sanguinamento gastrointestinale con l'età. Una valutazione endoscopica (EGDS) deve essere effettuata in soggetti con anemia sproporzionata rispetto alle epistassi.

CAVM

Non vi è alcuna prova sull'utilità di ripetere lo screening con RM negli adulti, dopo uno studio iniziale negativo.

PAVM

Nei soggetti con screening negativo iniziale, deve essere ripetuto lo screening dopo la pubertà, dopo la gravidanza, e ogni 5-10 anni.

Il follow-up consente di identificare PAVM embolizzate che si sono riiperfuse o PAVM che si sono ingrandite abbastanza da essere considerate per l'embolizzazione. A 1 anno dall'embolizzazione deve essere eseguita TC toracica con mezzo di contrasto con sezioni sottili (1-2 mm) e successivamente ogni 3 anni circa.

Per i soggetti non trattati con piccole PAVM e nei soggetti con sospette PAVM microscopiche (per esempio, rilevate dall'ecocardiografia contrastata ma non rilevabili con la TC), il periodo di follow-up deve essere definito caso per caso (circa ogni 3-5 anni) con TC (come sopra), cercando di limitare l'esposizione alle radiazioni.

I soggetti con PAVM (anche microscopiche, cioè individuate solo dall'ecocardiografia) devono essere avvisati che esse, tramite il meccanismo dell'embolismo paradossale, possono comportare rischio di batteriemia e patologie da decompressione durante l'immersione subacquea con bombole. Devono essere fornite raccomandazioni riguardanti la profilassi antibiotica a vita prima di procedure invasive (in particolare odontoiatriche), raccomandazioni in materia di igiene dentale a tutti i soggetti HHT, e l'invito a sottoporre i soggetti HHT che intendano praticare attività subacquea a consulenza specialistica di valutazione.

In donne con HHT sono state riscontrate elevate morbilità e mortalità (1%) in gravidanza; tali complicazioni sono state principalmente dovute a PAVM. Si raccomanda pertanto che le donne HHT in età fertile si sottopongano a screening per le PAVM (e ad eventuale trattamento) prima di eventuali gravidanze; PAVM eventualmente riscontrate durante la gravidanza dovrebbero essere preferibilmente trattate dopo il parto. In ogni caso si raccomanda monitoraggio attento della gravidanza in donne HHT.

HAVM

I soggetti con HAVM possono essere sorvegliati periodicamente con eco-Doppler addominale e test di funzionalità epatici; tale sorveglianza è importante nelle HAVM di grado severo (3°-4°, secondo Buscarini et al.) e deve essere associata a valutazione cardiologica clinica e strumentale ECG/ecocardiografica con valutazione in particolare dei dati di portata cardiaca e pressioni polmonari. I controlli dovranno essere effettuati ogni 6-24 mesi, o anche più frequentemente, a seconda della gravità del quadro clinico, e per valutare la risposta alle terapie intraprese.

I soggetti con HAVM possono avere modesta colestasi anitterica; devono essere avvisati che quest'alterazione non ha di per sè rilevanza clinica.

I soggetti con HAVM possono avere nodi epatici di iperplasia nodulare focale: devono essere informati della benignità di queste formazioni, della utilità di controllo ecografico periodico (annuale), della inutilità e rischiosità di una eventuale biopsia della formazione epatica.

I soggetti con mutazione SMAD4 devono essere sottoposti allo screening del colon per poliposi con colonscopia, a partire da 15 - 18 anni e ogni 1-2 anni. La prima colonscopia dovrebbe essere effettuata ad un'età più giovane di cinque anni del più giovane membro della famiglia che ha sviluppato il cancro al colon. Inoltre questi soggetti dovrebbero sottoporsi a sorveglianza del tratto gastrointestinale superiore con esofagogastroduodenoscopia (EGDS) / enteroscopia / studio con videocapsula del piccolo intestino, a partire dall'età di 25 anni e ogni 1-2 anni secondo le linee guida pubblicate.

ELENCO DEGLI SPECIALISTI DA COINVOLGERE

Visita specialistica	Indicazioni
Genetista	Consulenza genetica, analisi mutazionale; alla diagnosi
Gastroenterologo	Ricerca HAVM, trattamento HAVM complicate, ricerca e trattamento teleangiectasie gastrointestinali; alla diagnosi e nel follow-up come sopra indicato
Radiologo	Ricerca di PAVM, CAVM, HAVM; alla diagnosi e nel follow-up come sopra indicato
Radiologo interventista	Trattamento delle PAVM; quando necessario
Neuroradiologo	Ricerca e trattamento di CAVM, diagnosi/trattamento dell'ictus (ischemico, emorragico, ascessuale); alla diagnosi e quando necessario
Neurologo/Neurochirurgo	Trattamento di CAVM, diagnosi/trattamento dell'ictus (ischemico, emorragico, ascessuale); quando necessario
Cardiologo	Valutazione della funzionalità cardiaca, pressioni polmonari, shunt dx-sn; alla diagnosi e nel follow-up come sopra indicato
ORL	Valutazione delle teleangiectasie nasali ed epistassi, eventuale indicazione a terapie invasive; alla diagnosi e quando necessario sulla base dell'anemia
Chirurgo Trapianti d'organo	Valutazione ed effettuazione trapianto epatico; quando necessario
Fisiatra	Riabilitazione dopo ictus (emorragico, ischemico, ascessuale)

Bibliografia essenziale

Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJ, Kjeldsen AD, Plauchu H. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet* 2000; 91(1): 66-67.

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): 31-39.

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): 291-297.

Porteous ME, Burn J, Proctor SJ. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a clinical analysis. *J Med Genet* 1992; 29(8): 527-530.

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): 577-582.

Bayrak-Toydemir P, McDonald J, Akarsu N, Toydemir RM, Calderon F, Tuncali T, Tang W, Miller F, Mao R. A fourth locus for hereditary hemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 7. *Am J Med Genet A* 2006; 140(20): 2155-2162.

Gallione CJ, Repetto GM, Legius E, Rustgi AK, Schelley SL, Tejpar S, Mitchell G, Drouin E, Westermann CJ, Marchuk DA. A combined syndrome of juvenile polyposis and hereditary haemorrhagic telangiectasia associated with mutations in MADH4 (SMAD4). *Lancet* 2004; 363(9412): 852-859.

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): 667-675.

Prigoda NL, Savas S, Abdalla SA, Piovesan B, Rushlow D, Vandezande K Zhang E, Ozcelik H, Gallie BL, Letarte M. Hereditary haemorrhagic telangiectasia mutation detection, test sensitivity and novel mutations. *J Med Genet* 2006; 43(9): 722-728.

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): 349-355.

Letteboer TG, Mager JJ, Snijder RJ, Koeleman BP, Lindhout D, Ploos van Amstel JK, Westermann CJ. Genotype-phenotype relationship in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet* 2006; 43(4): 371-377.

Bayrak-Toydemir P, McDonald J, Markewitz B, Lewin S, Miller F, Chou LS, Gedge F, Tang W, Coon H, Mao R. Genotype-phenotype correlation in hereditary hemorrhagic telangiectasia: mutations and manifestations. *Am J Med Genet A* 2006; 140(5): 463-470.

Lesca G, Olivieri C, Burnichon N, Pagella F, Carette MF, Gilbert-Dussardier B, Goizet C, Roume J, Rabilloud M, Saurin JC, Cottin V, Honnorat J, Coulet F, Giraud S, Calender A, Danesino C, Buscarini E, Plauchu H. Genotype-phenotype correlations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: data from the French-Italian HHT network. *Genet Med*. 2007; 9: 14–22.

Olivieri C, Pagella F, Semino L, Lanzarini L, Valacca C, Pilotto A, Corno S, Scappaticci S, Manfredi G, Buscarini E, Danesino C. Analysis of ENG and ACVRL1 genes in 137 HHT Italian families identifies 76 different mutations (24 novel). Comparison with other European studies. *J Hum Genet*. 2007; 52: 820–9.

Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, Geisthoff UW, McDonald J, Proctor DD, et al. International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *J Med Genet* 2009 Jun 29. [Epub ahead of print]

Govani FS, Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet* 2009;7: 860-871.

Dunlop MG. Guidance on gastrointestinal surveillance for hereditary nonpolyposis colorectal cancer, familial adenomatous polyposis, juvenile polyposis, and Peutz-Jeghers syndrome. *Gut* 2002: 51 Suppl 5: V21-27.

Krings T, Ozanne A, Chang SM, Alvarez H, Rodesch G, Lasjaunias PL. Neurovascular phenotypes in hereditary haemorrhagic telangiectasia patients according to age. Review of 50 consecutive patients aged 1 day-60 years. *Neuroradiology* 2005: 47(10): 711-720.

Maher CO, Piepgras DG, Brown RD, Jr., Friedman JA, Pollock BE. Cerebrovascular manifestations in 321 cases of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Stroke* 2001: 32(4): 877-882.

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): 477-484.

Willemse RB, Mager JJ, Westermann CJ, Overtoom TT, Mauser H, Wolbers JG. Bleeding risk of cerebrovascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Neurosurg* 2000: 92(5): 779-784.

Gazzaniga P, Buscarini E, Leandro G, Reduzzi L, Grosso M, Pongiglione G, et al. Contrast echocardiography for pulmonary arteriovenous malformations screening: does any bubble matter? *Eur J Echocardiogr.* 2009; 10(4):513-8

Gossage JR, Kanj G. Pulmonary arteriovenous malformations. A state of the art review. *Am J Respir Crit Care Med* 1998: 158(2): 643-661.

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.

Mager JJ, Overtoom TT, Blauw H, Lammers JW, Westermann CJ. Embolotherapy of pulmonary arteriovenous malformations: long-term results in 112 patients. *J Vasc Interv Radiol* 2004; 15(5): 451-456.

Moussouttas M, Fayad P, Rosenblatt M, Hashimoto M, Pollak J, Henderson K, Ma TY, White RI. Pulmonary arteriovenous malformations: cerebral ischemia and neurologic manifestations. *Neurology* 2000; 55(7): 959-964.

Pollak JS, Saluja S, Thabet A, Henderson KJ, Denbow N, White RI, Jr. Clinical and anatomic outcomes after embolotherapy of pulmonary arteriovenous malformations. *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17(1): 35-44

Swanson KL, Prakash UB, Stanson AW. Pulmonary arteriovenous fistulas: Mayo Clinic experience, 1982-1997. *Mayo Clin Proc* 1999; 74(7): 671-680.

Shovlin CL, Sodhi V, McCarthy A et al. Estimates of maternal risks of pregnancy for women with hereditary haemorrhagic telangiectasia: suggested approach for obstetrics services. *BJOG* 2008;115: 1108– 1115.

Buscarini E, Plauchu H, Garcia Tsao G, White R, Sabbà C, Miller F, et al. Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: consensus recommendations. *Liver Int* 2006; 26: 1040–1046.

Garcia-Tsao G, Korzenik J, Young L, Henderson KJ, Jain D, Byrd B, et al. Liver disease in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *NEJM* 2000; 343: 931–936.

Buscarini E, Danesino C, Olivieri C, Lupinacci G, Zambelli A. Liver involvement in hereditary haemorrhagic telangiectasia or Rendu-Osler-Weber disease. *Dig Liver Dis*. 2005; 37: 635–645.

Buscarini E, Buscarini L, Civardi G, Arruzzoli S, Bossalini G, Piantanida M. Hepatic vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: imaging findings. *AJR* 1994; 163:1105–1110.

Buscarini E, Buscarini L, Danesino C, Piantanida M, Civardi G, Quaretti P, et al. Hepatic vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia – Doppler sonographic screening in a large family. *J Hepatol* 1997; 26: 111–118.

Buscarini E, Danesino C, Plauchu H, De Fazio C, Olivieri C, Brambilla G, et al. High prevalence of hepatic focal nodular hyperplasia in subjects with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Ultrasound Med Biol*. 2004; 30: 1089–1097.

Buscarini E, Gebel M, Ocran K, Manfredi G, Del Vecchio Blanco G, Stefanov R, et al. Interobserver agreement in diagnosing liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia by Doppler ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 2008 ; 34: 718–725.

Buscarini E, Leandro G, Conte D, Danesino C, Daina E, Manfredi G, et al. Natural history and outcome of hepatic vascular malformations in a large cohort of patients with hereditary hemorrhagic teleangiectasia. *Dig Dis Sci*. 2011 Jul;56(7):2166-78.

Pagella F, Semino L, Olivieri C, Corno S, Dore R, Draghi F, Lanzarini L, Vespro V, Buscarini E, Danesino C. Treatment of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia patients by argon plasma coagulation with local anesthesia. *Am J Rhinol*. 2006;20:421-5.

Vase P. Estrogen treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia. A doubleblind controlled clinical trial. *Acta Med Scand* 1981: 209(5): 393-396.

Lista degli estensori del PDTA

Elisabetta Buscarini, UO Gastroenterologia, Centro HHT, Ospedale Maggiore, Crema

Cesare Danesino, Istituto Genetica, Policlinico S Matteo, Pavia

Guido Manfredi, UO Gastroenterologia, Centro HHT, Ospedale Maggiore, Crema

Gianfranco Brambilla, UO Gastroenterologia, Centro HHT, Ospedale Maggiore, Crema

Alessandro Zambelli, UO Gastroenterologia, Centro HHT, Ospedale Maggiore, Crema

Pasquale Blotta, UO ORL, Ospedale Maggiore, Crema

Pierangelo Forner, UO ORL, Ospedale Maggiore, Crema

Roberto Bonardi, UO Radiologia, Ospedale Maggiore, Crema

Silvia Gandolfi, UO Radiologia, Ospedale Maggiore, Crema

Pietro Gazzaniga, UO Cardiologia, Ospedale Maggiore, Crema

Fabio Pagella, Istituto ORL, Policlinico S Matteo, Pavia

Edoardo Boccardi, Neuroradiologia, Ospedale Niguarda, Milano

Paolo Federici, Associazione Fondazione Italiana HHT

Andrea Giacomelli, Associazione Fondazione Italiana HHT

Pierluigi Fornasini, Associazione Fondazione Italiana HHT

Estratto dal documento che è stato sviluppato nell'ambito del progetto: Sviluppi della rete regionale per le malattie rare in Lombardia - d.g.r. n.VII-9459 del 20/05/2009

Contenuti aggiornati a Dicembre 2011 Redazione a cura degli specialisti dei Presidi di Rete