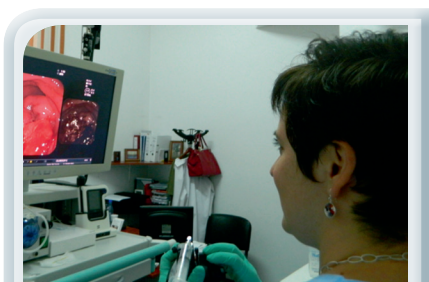


O boală hematologică ereditară rară monitorizată și tratată de gastroenterologi prin endoscopie



Autor:

Dr. Dorina-Monica PÂRVA
Centrul Medical Țuculanu,
Timișoara

Descrisă din 1864 (*Henry Gawen Sutton. Epistaxis as an indication of impaired nutrition, and of degeneration of the vascular system. Medical Mirror, London, 1864, 1: 769-781*) și considerată o vreme epistaxis ereditar (*Benjamin Guy Babington. Hereditary epistaxis. The Lancet, London, 1865, 2: 362-353*) sau o formă particulară de hemofilie (*John Wickham Legg. A case of haemophilia complicated with multiple naevi. The Lancet, 1876, 2: 856*), intrată în „portofoliul” hematologilor deoarece afectează timpul vascular al hemostazei și uneori procesul de fibrinoliză, datorită leziunilor vasculare răspândite în numeroase organe, telangiectazia hemoragică ereditară (THE) sau boala (sindromul) *Rendu-Osler-Weber* (denumită după cei care au contribuit la descrierea sa) este o displazie vasculară cu care se confruntă neurologii, pneumologii, dar mai ales ORL-iștii și gastroenterologii.

Cauza principală care determină această boală rară (incidență de 1 caz la 50-60.000 persoane) este deficitul de la nivelul genelor care codifică factorii de transcripție intracelulară *endoglina* (ENG, localizată pe cromozomul 9q33-q34) și *activina A* (ALK1, localizată pe cromozomul 12q în apropierea centromerului 12q11-q19). Genele mutante codifică proteinele care modulează factorul de creștere beta de transformare (TGF- β), care stimulează producția de factor de creștere endotelial vascular (VEGF) și joacă un rol important în angiogeneză.

Tabloul clinic este reprezentat de triada simptomatică:

- manifestări hemoragice: epistaxis, hemoptizii, hemoragii digestive;
- telangiectazii la nivelul mucoaselor și tegumentelor (mucoasă nazală, mucoasă digestivă, limbă, buze, facies);
- leziuni vasculare în diverse organe:

- malformații arterio-venoase la nivelul viscerelor (tub digestiv, ficat, plămâni, creier);
- fistule arterio-venoase pulmonare;
- leziuni hemangiomatoase hepatice;
- malformații ale venei porte (cu posibilă determinare de ciroză hepatică).

Analizele de laborator sunt nespecifice, evidențiind o anemie feriprivă cronică deseori severă, asociată cu prelungirea timpului de sângere datorită fragilității capilare exagerate și uneori cu hiperfibrinoliză.

Investigațiile endoscopico-imagistice (endoscopie digestivă superioară și inferioară, ultrasonografie Doppler, tomografie computerizată, rezonanță magnetică nucleară) identifică leziunile vasculare răspândite în diverse organe.

Caracterul familial/ereditar al bolii permite stabilirea **diagnosticului** (criteriile *Curaçao*) și diferențierea de alte entități patologice în care se întâlnesc telangiectazii precum sindromul CREST (calcinoză, sindrom Raynaud, disfuncție esofagiană, sclerodactilie, telangiectazii), sindromul Peutz-Jeghers, angioamele ereditare și chiar ciroza hepatică cu steluțe vasculare.

Criteriile *Curaçao* de diagnostic ale THE

1	Epistaxis	Sângerări nazale spontane, recurente
2	Telangiectazii multiple	În locurile caracteristice (buze, nas, cavitatea bucală, degete)
3	Leziuni vasculare viscerale (cu sau fără sângerare manifestă)	Telangiectazii gastro-intestinale Malformații vasculare pulmonare, hepatice, cerebrale, spinale
4	Istoric familial	Cel puțin o rudă de grad I cu THE

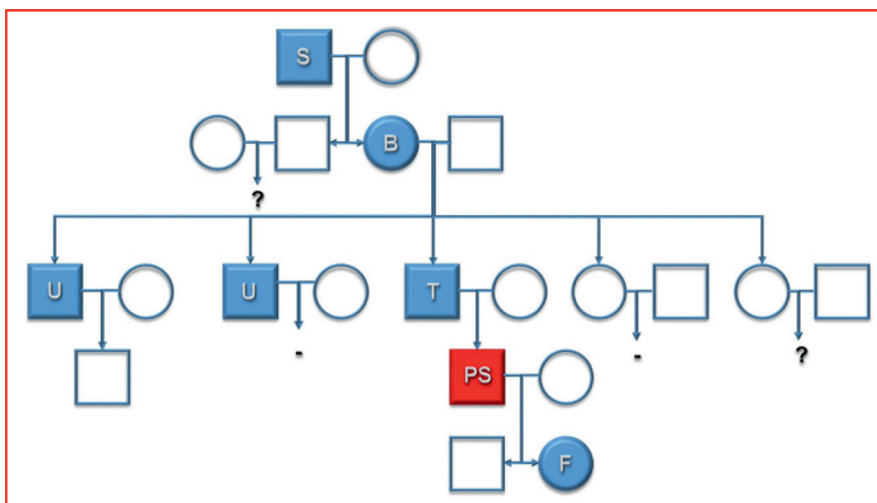
Diagnostic sigur de THE: 3/4 criterii

Diagnostic probabil de THE: 2/4 criterii

Deoarece bolnavii nu beneficiază în prezent decât de **tratament** substitutiv marțial (preparate orale sau parenterale cu fier, transfuzii) și simptomatic antihemoragic (inclusiv hemostază endoscopică prin electrocoagulare, Argon plasma, hemoclipsuri, etc.), **evoluția** bolii este progresiv-nefavorabilă spre anemie severă, complicații după tratamentul cu fier ori transfuzii sau hipertensiune portală, complicații cerebrale (tromboză, abces).

*
* *

Ilustrăm această afecțiune rară cu cazul unui pacient de 64 ani (PS), pe care l-am investigat pentru epistaxis și hemoragie digestivă superioară, în a cărui familie s-au identificat 7 cazuri de THE de-a lungul a cinci generații, cazuri cu transmitere autosomal dominantă (străbunic-S, bunică-B, tată-T, unchi-U, fiică-F).



Endoscopia digestivă, endoscopia nazală și examenul ORL au evidențiat telangiectazii la diferite niveluri. În schimb secțiunile computer-tomografice cu substanță de contrast nu au identificat leziuni vasculare la nivel cerebral, toracic sau pelvi-abdominal.

Testarea genetică a stabilit pentru pacient un profil care permite încadrarea în criteriile diagnostice pentru THE.

Profil genetic

Gene testate: ACVRL1, ENG, GDF2, SMAD4, PTEN, PTPN11, PIK3CA, RASA1, TEK și AKT1;

Rezultat: rezultatele obținute au fost aliniate la genomul uman hg38. Proba prezintă mutații clasa 3, fără a fi precizată semnificația clinică;

Interpretare: prin excludere este forma THE-2 prin afectarea ALK1 de pe cromozomul 12, celelalte trei gene responsabile fiind verificate (ENDOGLIN/ENG apare în THE-1, ALK1 în THE-2, RASA1 în THE-3, iar SMAD4 în THE-4).

Criterii diagnostice prezente la bolnavul PS

- Epistaxis: recurent, deseori cu pierdere severă de sânge.
- Telangiectazii: multiple la nivelul tegumentului și mucoaselor, dispuse peribuca, periorbital, la nivelul feței, urechilor, patului unghial.
- Leziuni viscerale: telangiectazii gastro-intestinale; fără dilatații anevismale sau malformații arterio-venoase evidente cerebral și pulmonar (CT craniu și torace cu SDC).
- Rude de gradul I și II cu THE (transmitere autosomal dominantă).



Telangiectazii cutaneo-mucoase:

