



La **sindrome Teleangectasia Emorragica Ereditaria (HHT o malattia di Rendu-Osler-Weber)** è una malattia ad ereditarietà autosomica dominante, classificata tra le malattie rare. È caratterizzata da un'alterazione dell'angiogenesi che, sebbene in assenza di disturbi della coagulazione, comporta episodi frequenti e recidivanti di sanguinamento, prevalentemente sotto forma di epistassi. Meno frequenti le perdite ematiche spesso subcliniche nel distretto polmonare, encefalico, epatico, gastro-enterico. Le emorragie croniche esitano spesso in anemia sideropenica con necessità di trattamento, dalla reintegrazione alla terapia trasfusionale ricorrente.

L'incidenza stimata è di 1:5000 – 1:8000 senza distinzioni di genere, con età di esordio tra la seconda e la terza decade di vita.

Il numero di casi nella regione Sardegna correttamente riportati nel registro Malattie Rare regionale (RG0100) in quanto sottoposti a test genetico, è in progressivo aumento, nonostante l'elevato numero di casi con sola diagnosi clinica.

L'80% dei pazienti presenta mutazioni genetiche a carico dei seguenti geni: ENG (60%), ACVRL1 (20%), MADH4 (2%), responsabili della codifica di proteine della famiglia del TGF-B/BMP.

Ne deriva un'angiogenesi aberrante sia a livello muco-cutaneo (teleangectasie), sia a livello viscerale (malformazioni artero-venose MAVs) caratterizzate da dilatazione dei capillari alla giunzione artero-venosa.

La diagnosi clinica della patologia si basa sui **Criteri di Curacao (2000)**, che supportano i test genetici:

- Epistassi spontanea, ricorrente, cronica e anemia (95-96% dei pazienti) per la presenza di teleangectasie nasali
- Teleangectasie cutanee (dita, labbra, viso) e mucose (labbra, lingua, cavo orale, naso)
- MAVs a carico di alcuni organi (polmone, cervello, fegato e tratto gastrointestinale) con possibili complicanze e comorbidità, soprattutto nei casi misconosciuti
- Familiarità della malattia, derivante dalla modalità di trasmissione autosomica dominante

La gestione di tale patologia è ostica e si basa prevalentemente sul sollievo sintomatico: trattamento delle emorragie, acute e croniche.

In Italia vengono riconosciuti tre Centri d'Eccellenza nelle città di Bari, Crema e Pavia, ed una rete capillare sviluppata a livello nazionale di Presidi Operativi per l'HHT (fonte HHT Onlus).

Il P.O. San Francesco di Nuoro ha istituito, dal 2023, uno dei due centri di riferimento dell'Isola accreditati per la diagnosi e terapia di tale patologia, attraverso la cooperazione tra i reparti di Otorinolaringoiatria per la gestione delle epistassi in regime ambulatoriale e Medicina interna-gastroenterologia per lo studio e la gestione acuta e cronica dei quadri di anemizzazione in regime ambulatoriale/di ricovero ove necessario.

Tale gestione è supportata dalla presa in carico con diagnosi genetica, approfondimento clinico – strumentale con imaging ed esami ematochimici e, tutti i suddetti accertamenti diagnostici vengono richiesti dallo specialista Otorino/Internista che effettua la prima valutazione del caso e pone indicazione ad attribuzione dell'esenzione R99, a partire dal sospetto clinico.

Non meno importante l'associazione ONLUS HHT che rappresenta uno dei primi punti di riferimento dei pazienti con sospetto diagnostico e diagnosi accertata, e si fa spesso carico di una fondamentale mediazione tra specialista ORL/internista e medico-paziente, in particolar modo per la prima presa in carico e per la gestione dei casi più complessi.

Il portale **HHT Onlus – Teleangiectasia Emorragica Ereditaria, HHT, HHT Onlus** offre costante informazione, aggiornamento e risposte ai quesiti di pazienti/medici.

Il trattamento topico prevede la scleroterapia, ossia l'infiltrazione endonasale sottomucosa di un farmaco ad azione sclerosante, l'Atosisclerol (indicato in varie formulazioni in relazione alle dimensioni delle MAVs). La gestione internistica prevede invece l'inquadramento globale della patologia con valutazione clinica, eventuali approfondimenti diagnostici ematochimici e strumentali e, quando necessario trattamento delle problematiche riscontrate (anemia, teleangiectasie gastriche, intestinali ecc).

Nel contesto del trattamento multidisciplinare della sindrome, le linee guida Internazionali (2020) raccomandano l'uso di terapie ablative per le teleangiectasie nasali (compresa la scleroterapia), per i pazienti che non rispondono alle terapie preventive del sanguinamento nasale (idratanti topici).

Tale procedura viene eseguita in regime ambulatoriale, con personale medico e infermieristico specializzato nella gestione di tale tipologia di pazienti. La frequenza dei trattamenti varia nel tempo e in relazione ai singoli casi clinici, alle condizioni cliniche generali dei pazienti e all'entità/frequenza degli episodi di epistassi valutati secondo specifici score validati (ESS, Nose-HHT).

I pazienti vengono sottoposti ad un'accurata anamnesi pre-trattamento, mediante questionari dedicati. Segue una valutazione periodica mediante un diario clinico compilato dal paziente a domicilio, in cui riportare il numero degli episodi di epistassi, l'entità, la durata e l'eventuale accesso a Pronto Soccorso, Medicina territoriale o Centri Trasfusionali. La valutazione del diario clinico in corso di rivalutazione consente di modulare la frequenza della terapia sclerosante.

La strategia terapeutica attuata prevede inizialmente scleroterapia a cadenza mensile, successivamente bimestrale, trimestrale e semestrale a seconda del progressivo riscontro di un miglioramento sintomatologico, fino ad arrivare, ottenuta la stabilizzazione, ad un trattamento "à la demande".

In sede extra-regionale è disponibile inoltre un'alternativa terapeutica con Argon Plasma, in relazione alle preferenze del paziente, eseguita in anestesia generale ed in regime di ricovero ospedaliero.

Il successo di tale protocollo ha portato a una crescita delle richieste di gestione da parte di pazienti provenienti da diversi distretti dell'Isola, a causa della carenza di punti di riferimento specializzati e dedicati a questa specifica modalità di trattamento nel territorio insulare e nazionale.

Emerge pertanto la necessità di porre luce sulla patologia in oggetto, al fine di sensibilizzare i Medici di Medicina Generale e i pazienti circa l'esistenza di tale patologia misconosciuta ma diffusa nell'Isola, confortati dalla attuale possibilità di presa in carico in caso di sospetto clinico, dalla diagnosi al supporto terapeutico.

Riferimenti per la patologia:

Reparto di otorinolaringoiatria: otorino.hsfnuoro@aslnuoro.it - nicoletta.piras@aslnuoro.it

Reparto di Medicina Interna- Gastroenterologia : giuseppina.gregu@aslnuoro.it

Email associazione onlus HHT: sardegna@hhtonlus.org

Web Associazione onlus HHT: www.hhtonlus.org

Malattie Rare Sardegna - Centro di riferimento : www.malattieraresardegna.it

References:

- Faughnan ME, Mager JJ, Hetts SW, Zarrabeitia R. Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Ann Intern Med.* 2020 Dec 15;173(12):989-1001. doi: 10.7326/M20-1443. Epub 2020 Sep 8. PMID: 32894695.
- Morais D, Millás T, Zarrabeitia R, Botella LM, Almaraz A. Local sclerotherapy with polydocanol (Aethoxysklerol®) for the treatment of Epistaxis in Rendu-Osler-Weber or Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT): 15 years of experience. *Rhinology.* 2012 Mar;50(1):80-6. doi: 10.4193/Rhino11.142. PMID: 22469609.
- HHT Onlus – Teleangiectasia Emorragica Ereditaria, HHT, HHT Onlus