



Región de Murcia
Consejería de Salud

Dirección General de Planificación,
Farmacia e Investigación Sanitaria

SIER



SISTEMA DE INFORMACIÓN
SOBRE ENFERMEDADES RARAS
DE LA REGIÓN DE MURCIA

IER - 2601
Informe breve sobre
Enfermedades Raras

Telangiectasia hemorrágica hereditaria

Mayo 2026

Puede acceder a información relacionada en www.murciasalud.es/sier.
Si desea suscribirse a otros documentos de la serie, solicítelo por
correo electrónico a sier@listas.carm.es.



Telangiectasia hemorrágica hereditaria. Informe sobre Enfermedades Raras, IER 2601.

FUENTES DE INFORMACIÓN:

Registro Regional del CMBD. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria. Dirección General de Planificación, Farmacia e Investigación Sanitaria. Consejería de Salud. Murcia.
Sección de Genética Médica. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario Virgen Arrixaca.
Centro de Bioquímica y Genética Clínica. Hospital Clínico Universitario Virgen Arrixaca
Registro de derivación de pacientes a otras Comunidades Autónomas. Servicio Murciano de Salud.
Servicio de Medicina Interna. Consulta enfermedades minoritarias. Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena
Servicio de Neurología. Hospital Clínico Universitarios Virgen Arrixaca. Murcia
Servicio de Oftalmología. Hospital Clínico Universitario Virgen Arrixaca. Murcia
Servicio de Neuropediatría. Hospital Clínico Universitario Virgen Arrixaca. Murcia
Bases de datos de discapacidad y dependencia. Instituto Murciano de Acción Social (IMAS)
Notificación a título individual

EDITA:

SIERrm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria. Dirección General de Planificación, Farmacia e Investigación Sanitaria. Consejería de Salud. Región de Murcia. sier@listas.carm.es

CITA RECOMENDADA:

Telangiectasia hemorrágica hereditaria. Informe sobre Enfermedades Raras, IER 2601. Sistema de Información sobre Enfermedades Raras de la Región de Murcia (SIERrm). Murcia: Consejería de Salud; 2026.

AGRADECIMIENTOS:

A los profesionales que han aportado, directamente o a través de las diferentes fuentes de información, los datos necesarios para la elaboración de este documento técnico.

© Se permite la reproducción parcial o total, siempre que se indique la fuente.
Antes de imprimir este documento, piense si es necesario. Puede imprimirse en blanco y negro.



Resumen

Introducción: La Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (HHT) (ORPHA: 774), también conocida como enfermedad de Rendu-Osler-Weber, es un trastorno vascular raro de causa genética con transmisión autosómica dominante. A nivel mundial se estima que la HHT tiene una prevalencia entre 12,5 y 20 casos por cada 100.000 habitantes. La alteración en genes como el *ENG*, el *ACVRL1*, y en menor medida el *SMAD4* o el *GDF2* conlleva a la aparición de telangiectasias mucocutáneas, malformaciones arteriovenosas y epistaxis recurrente. El objetivo del estudio es estimar la prevalencia de HHT en la Región de Murcia (RM) y describir las características demográficas, clínicas, genes implicados, así como el grado de discapacidad y dependencia reconocida.

Métodos: Se realiza un estudio descriptivo basado en datos del Sistema de Información sobre Enfermedades Raras de la Región de Murcia (SIER_{RM}). Se incluyeron personas con diagnóstico confirmado de HHT (códigos CIE9MC 448.0, CIE10-ES I78.0) registradas hasta el 31 de diciembre de 2024, excluyendo fallecidos y no residentes en la RM. Se revisaron las historias clínicas electrónicas para confirmar el diagnóstico y obtener las variables de interés.

Resultados: En la RM se identificaron 71 casos con diagnóstico confirmado de HHT, lo que supone una prevalencia de 4,5 casos por 100.000 habitantes. El 54,9% son mujeres y la edad media al diagnóstico es de 38,1 años. Se dispone de información sobre los antecedentes familiares en 78,9% (56 casos). Del total de casos, el 46,5% son por origen paterno y un 1,4% *de novo*. En 55 de las 71 personas estudiadas (77,5%) consta información genética, siendo más frecuentes las variantes del gen *ENG* (61,8%), seguido de *ACVRL1* (36,4%) y *SMAD4* (1,4%). Las manifestaciones clínicas más comunes son epistaxis (87,3%), telangiectasias mucocutáneas (84,5%) y malformaciones arteriovenosas (83,1%). Por último, el 22,5% tiene discapacidad reconocida y el 4,2% algún grado de dependencia.



Contenido

1. Introducción.....	5
2. Metodología	7
3. Resultados.....	9
3.1 Prevalencia. Análisis por sexo y edad	9
3.2 Manifestaciones clínicas registradas más frecuentes	10
3.3 Antecedentes familiares e información genética	11
3.4 Grado de discapacidad y dependencia reconocida	12
3.5 Fuentes de información	13
4. Discusión	15
5. Bibliografía	17

Abreviaturas

ACVRL1: Gen que codifica al Receptor tipo 1 similar al receptor de activina A
BDPD: Base de datos de Personas con Dependencia Región de Murcia.
CBGC: Centro de Bioquímica y Genética Clínica.
CCAA: Comunidades Autónomas.
CIE10-ES: Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª Revisión, Modificación Clínica. Edición Española. 2ª edición.
CIE9-MC: Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª Revisión Modificación Clínica.
CMBD: Conjunto Mínimo Básico de Datos.
CREM: Centro Regional de Estadística de Murcia.
DE: Desviación Estándar.
ENG: Gen que codifica a la Endoglina.
ER: Enfermedad/es Rara/s.
EUREKA: Registro Derivación de Pacientes.
GDF2: Gen que codifica al Factor de Crecimiento y Diferenciación 2
HCUVA: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.
HHT: Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria.
MAV: Malformaciones arteriovenosas.
RM: Región de Murcia.
SIERrm: Sistema de Información sobre Enfermedades Raras de la Región de Murcia.
SMAD4: Gen que codifica al Miembro 4 de la familia SMAD.
SNOMED: Systematized Nomenclature of Medicine – Clinical Terms.
SGM: Sección de Genética Médica



1. Introducción

La Telangiectasia hemorrágica hereditaria (HHT) (ORPHA: 774), conocida también como Enfermedad de Rendu-Osler-Weber, es un trastorno de etiología genética con patrón de herencia autosómico dominante causado por variantes patogénicas en genes implicados en la angiogénesis ⁽¹⁻³⁾. La prevalencia global de la HHT se estima entre 12,5 y 20 casos por 100.000 habitantes, y en torno a 16,7 y 16,8 por 100.000 para Europa y España, respectivamente ^(1, 4-6).

Los genes más frecuentemente afectados son el *ENG* (codifica la endoglina) y el *ACVRL1* (codifica el receptor tipo 1 similar al receptor de activina A)^(1,2). En una minoría de casos se describe afectación de *GDF2* (codifica el factor de diferenciación del crecimiento 2)^(7,8) o de *SMAD4* (codifica al Miembro 4 de la familia SMAD) que asocia HHT y poliposis juvenil ⁽⁹⁻¹²⁾.

La alteración genética induce una angiogénesis defectuosa que establece uniones directas entre arteriolas y vénulas, las cuales, al estar sometidas a la presión constante, generan dilatación vascular. La pérdida de elasticidad y disfunción endotelial promueve la formación de telangiectasias en piel y mucosas (boca, nariz, tracto digestivo) así como Malformaciones Arteriovenosas (MAV) en órganos como pulmones, hígado o el sistema nervioso central. La fragilidad resultante predispone a la ruptura y al sangrado espontáneo^(1,2,13). La epistaxis recurrente constituye la manifestación inicial más frecuente con una edad media de aparición de 12 años ⁽²⁾.

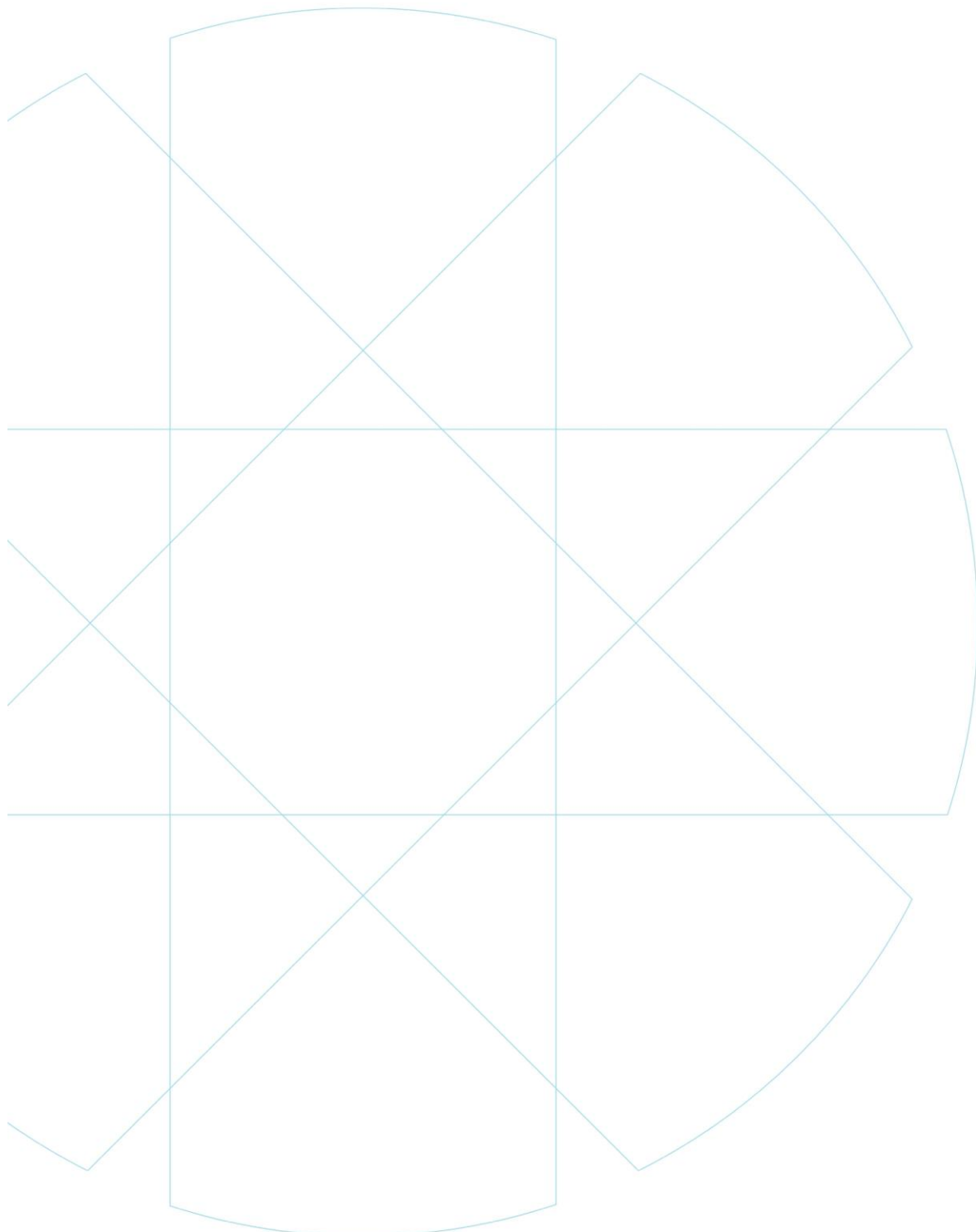
El diagnóstico de HHT se establece mediante los criterios clínicos de Curazao: epistaxis espontáneas y recurrentes, telangiectasias cutáneo-mucosas, la existencia de MAV viscerales y el antecedente de un familiar de primer grado afectado. Se considera diagnóstico definitivo si la persona cumple tres o más criterios. Además, se puede confirmar molecularmente mediante análisis genético ^(14,15).

Las complicaciones varían desde anemia secundaria a epistaxis recurrente o hemorragia gastrointestinal, hasta hemorragias intracraneales, ictus isquémicos por embolias paradójicas y abscesos cerebrales asociados a MAV pulmonares ^(1,16). El abordaje terapéutico es individualizado y va desde la prevención con humidificación nasal y ácido tranexámico, hasta terapias antiangiogénicas como bevacizumab, además de suplementación con hierro o transfusiones en casos de anemia severa. En ciertas situaciones pueden requerirse intervenciones endoscópicas, embolizaciones, escleroterapia, cirugía o incluso trasplante hepático o pulmonar según la localización y gravedad de las MAV ^(2,15,17).

El diagnóstico precoz es crucial, en especial si hay antecedentes familiares, para iniciar el seguimiento y tratamiento oportunos con un equipo multidisciplinar a fin de reducir la morbimortalidad y optimizar la calidad de vida. En pacientes sometidos a pruebas diagnósticas en etapas tempranas y tratamiento oportuno, la esperanza de vida se aproxima a los 76 años ⁽¹⁸⁾.



Este informe tiene el objetivo de describir la prevalencia de las personas diagnosticadas de HHT de la Región de Murcia y conocer las características demográficas, clínicas, genes implicados, así como la discapacidad y dependencia reconocidas de los afectados, utilizando los datos del Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Región de Murcia (SIERrm).





2. Metodología

Fecha de estudio / fecha de prevalencia: 31/12/2024

Población de estudio: Personas registradas en el SIERrm con un diagnóstico confirmado de HHT (código 448.0 de la Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª Revisión Modificación Clínica -CIE9MC-, código I78.0 de la 10ª revisión en Español-CIE10-ES-, ORPHA 774, OMIM, 187300, 600376, 615506, 175050, SNOMED 21877004, 1149069001), y cuya fecha de detección de la enfermedad sea igual o anterior al 31 de diciembre del 2024.

Criterios de exclusión: Personas fallecidas y no residentes en la RM en la fecha de estudio. No obstante, se realiza un análisis parcial de los fallecidos.

Funcionamiento del SIERrm: Es un registro de base poblacional sobre enfermedades raras (ER) en la RM. Entre sus objetivos está estimar la magnitud de personas con alguna de estas enfermedades, su distribución espacio-temporal, así como conocer el impacto que tienen en su calidad de vida.

Para la detección de casos sospechosos, el SIERrm cuenta con más de 50 fuentes de información y un listado de códigos de la CIE9-MC (hasta el año 2016) y su equivalencia de códigos CIE10-ES (a partir del 1 de enero de 2016). Las fuentes que aportan información se recogen en el apartado de resultados.

Tras la incorporación de los casos sospechosos, éstos se someten a un proceso de validación a partir de la revisión de la historia clínica electrónica del paciente, en el que la ER puede ser descartada o confirmada. Para este informe, la revisión de la historia clínica permitió tanto la confirmación del diagnóstico como completar algunas de las variables de análisis.

Variables de análisis: Sexo, edad (en el momento de la detección de la enfermedad y a 31 de diciembre de 2024), país de nacimiento, alteración genética implicada, manifestaciones clínicas hasta la fecha de prevalencia, porcentaje y grado de discapacidad y dependencia reconocida a la fecha de estudio, y fuentes de información que incorporan los casos.

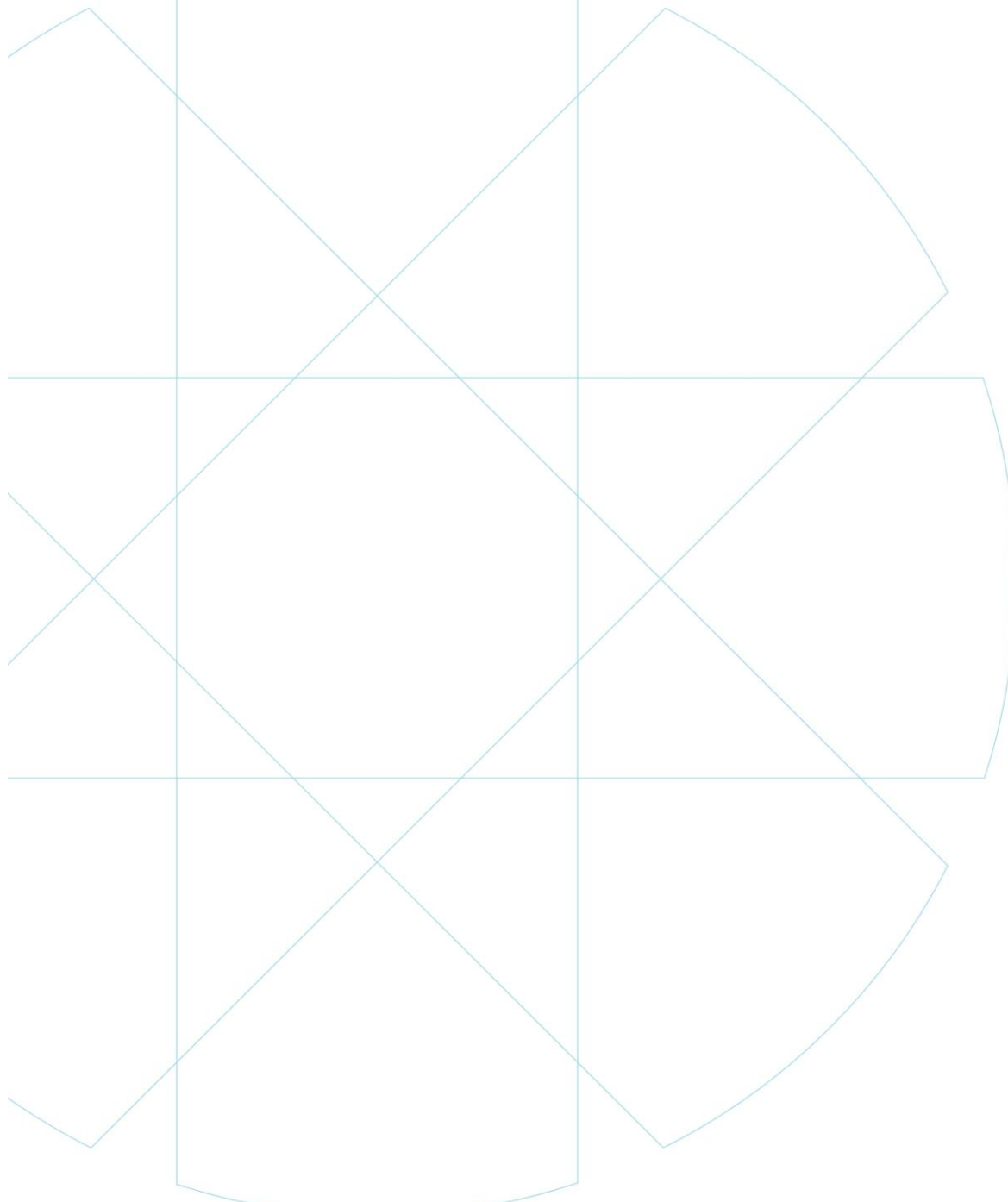
De los fallecidos a fecha de prevalencia, únicamente se analiza la edad media a la defunción y los años transcurridos desde la detección de la enfermedad hasta el fallecimiento.

Discapacidad y dependencia: Consideramos discapacidad reconocida cuando la valoración efectuada alcanza un resultado igual o superior al 33%^(19,20), diferenciando entre grado 3 (del 33% al 64%), grado 4 (entre el 65% y el 74%) y grado 5 (\geq al 75%). Para la dependencia, se considera reconocida dicha situación cuando el resultado de la valoración es de grado 1 (dependencia moderada), grado 2 (dependencia severa), o grado 3 (gran dependencia)⁽²¹⁾.



Análisis estadístico: Las diferencias de promedios de edad y del número de años de supervivencia desde la detección entre sexos se evalúan con la prueba t-Student, considerándose significativa una $p < 0.05$.

Para el cálculo de las tasas de prevalencia por 100.000 se ha utilizado la población a 1 de enero de 2025 del Padrón Municipal de Habitantes, publicado por el Centro Regional de Estadística de Murcia (CREM)⁽²²⁾. Para los análisis se emplea el paquete estadístico SPSS versión 25 (IBM Corporation, Armonk, Nueva York, EE.UU.).



3. Resultados

3.1 Prevalencia. Análisis por sexo y edad

En el SIERm se incorporaron 168 personas como sospecha de la enfermedad a estudio. En 65 de ellos se descartó la existencia de esta afección y en 3 no se dispone de información suficiente para la confirmación del diagnóstico.

De las 100 personas restantes, 8 no son residentes de la RM y 21 fallecieron antes del 31 de diciembre del 2024, de los cuales el 52,4% eran hombres. La edad media al fallecimiento fue de 68,5 años, y la supervivencia media desde la detección hasta la defunción de 7,0 años (Tabla 1), sin diferencias significativas entre sexos ($p=0,11$ y $p=0,34$; respectivamente).

Tabla 1. Características de las personas con diagnóstico Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (HHT) fallecidas a 31 de diciembre del 2024. Región de Murcia

	Mujeres	Hombres	Total
Fallecidos 31/12/2024 (n, %)	10 (47,6)	11 (52,4)	21 (100,0)
Edad (años) a la defunción			
Media \pm DE	59,5 \pm 30,7	76,6 \pm 8,7	68,5 \pm 23,2
Mediana (25-75)	68,0 (44,8- 81,3)	76,0 (72,0-83,0)	75,0 (62,5-82,0)
Supervivencia (años) desde detección a la defunción			
Media \pm DE	5,7 \pm 5,3	8,2 \pm 6,3	7,0 \pm 5,8
Mediana (25-75)	4,5 (0,8-12,0)	10,0 (3,0-11,0)	6,0 (2,0-11,5)

DE=Desviación estándar, 25-75=Percentil 25-75. Fuente: SIERm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria

Excluyendo a los fallecidos y no residentes de la RM, a fecha 31 de diciembre de 2024 constan 71 casos, lo que supone una tasa de 4,5 casos por 100.000 habitantes. De ellos, el 54,9% son mujeres y en el 87,3% de todos los afectados el país de nacimiento es España (Tabla 2). La media de edad de los casos es de 50,6 años, 50,8 en hombres y 50,4 años en mujeres, sin diferencias significativas entre ambos ($p=0,91$). En el momento de la detección de la enfermedad es de 38,1 años, 38,2 años en hombres y 38,0 en mujeres, sin diferencias significativas ($p=0,95$).

Tabla 2. Características de las personas vivas con diagnóstico de Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (HHT). Región de Murcia, 2024.

	Mujeres	Hombres	Total
Nº de casos (%)	39 (54,9)	32 (45,1)	71 (100,0)
Tasa de prevalencia*	4,9	4,0	4,5
País nacimiento España (%)	35 (89,7)	27 (84,4)	62 (87,3)
Edad (años) a la detección			
Media ± DE	38,0 ± 17,7	38,2 ± 16,7	38,1 ± 15,5
Mediana (25-75)	39 (28,0-47,0)	39,0 (29,3-49,0)	39,0 (29,0-48,0)
Edad (años) a 31/12/2024			
Media ± DE	50,4 ± 16,2	50,8 ± 18,5	50,6 ± 17,2
Mediana (25-75)	51,0 (40,0-60,0)	52,0 (36,5-65,0)	51,0 (38,0-62,0)

*Casos/100.000 hab.

DE=Desviación estándar, 25-75=Percentil 25-75. Fuente.SIERrm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria

3.2 Manifestaciones clínicas registradas más frecuentes

La tabla 3 presenta algunas de las principales manifestaciones clínicas de la población de estudio hasta la fecha de corte. Tal como se observa, las afectaciones más frecuentes encontradas son los sangrados nasales (87,3% de los pacientes) y Telangiectasias mucocutáneas (84,5%), mientras que las MAV más comunes son las pulmonares (40,8%). La afectación menos frecuente es la Poliposis intestinal registrada en el 1,4% de los casos.

Tabla 3. Manifestaciones clínicas más frecuentes en las personas con Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (HHT). Región de Murcia, 2024.

Síntomas	Población afectada N (%)
Epistaxis (sangrados nasales)	62 (87,3)
Telangiectasias mucocutáneas	60 (84,5)
Anemia	32 (45,1)
Malformaciones arteriovenosas (MAV)	59 (83,1)
Pulmonares	29 (40,8)
Cerebrales	16 (22,5)
Hepáticas	15 (21,1)
Gastrointestinales	12 (16,9)
Poliposis intestinal	1 (1,4)

Fuente: Historia clínica electrónica y SIERrm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria

3.3 Antecedentes familiares e información genética

En 56 de 71 (78,9%) de las personas incluidas en el análisis existe información sobre antecedentes familiares. En el 46,5% del total de casos consta origen paterno y el 1,4% presenta una alteración *de novo* (Tabla 4).

Tabla 4. Historia familiar. Análisis por sexo.
Región de Murcia, 2024.

	Mujeres	Hombres	Total
Historia familiar (n, %)			
Madre	13 (33,3)	9 (28,1)	22 (31,0)
Padre	17 (43,6)	16 (50,0)	33 (46,5)
<i>De Novo</i>	1 (2,6)	0 (0,0)	1 (1,4)
No Consta	8 (20,5)	7 (21,9)	15 (21,1)

Fuente: SIERrm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria

En 55 de los 71 casos (77,5%) consta en la historia clínica electrónica información del gen afecto y variante. De estos 55 casos, el gen más frecuentemente afectado es el *ENG* en 34 pacientes (61,8%) vinculado a la Telangiectasia hemorrágica hereditaria tipo 1. Le sigue el *ACVRL1* con 20 pacientes (36,4%), el cual se asocia al fenotipo de Telangiectasia hemorrágica hereditaria tipo 2. Sólo 1 caso de los 55 tenía afectado el gen *SMAD4* que se expresa con un fenotipo complejo de HHT asociado a Poliposis intestinal juvenil (Tabla 5).

La afectación en el gen *ENG* es ligeramente más frecuente en hombres, mientras que la afectación del gen *ACVRL1* tiene una discreta predominancia en mujeres (Tabla 5).

Tabla 5. Genes implicados en personas con diagnóstico HHT según sexo.
Región de Murcia, 2024.

GEN	Mujeres	Hombres	Total
Nº pacientes (%)			
<i>ENG</i>	15 (55,6)	19 (67,9)	34 (61,8)
<i>ACVRL1</i>	12 (44,4)	8 (28,6)	20 (36,4)
<i>SMAD4</i>	0 (0,0)	1 (3,6)	1 (1,8)

Fuente: SIERrm. Servicio de Planificación y Financiación sanitaria

En la subpoblación de 55 personas con variantes genéticas identificadas (22 variantes en total, tabla 6), destaca la variante c.1166T>G en *ENG* presente en 14 casos (25,5%), seguida de la variante c.525+1del en el gen *ACVRL1* con 6 casos (10,9%).

**Tabla 6. Variantes genéticas en personas con diagnóstico HHT.
Región de Murcia, 2024.**

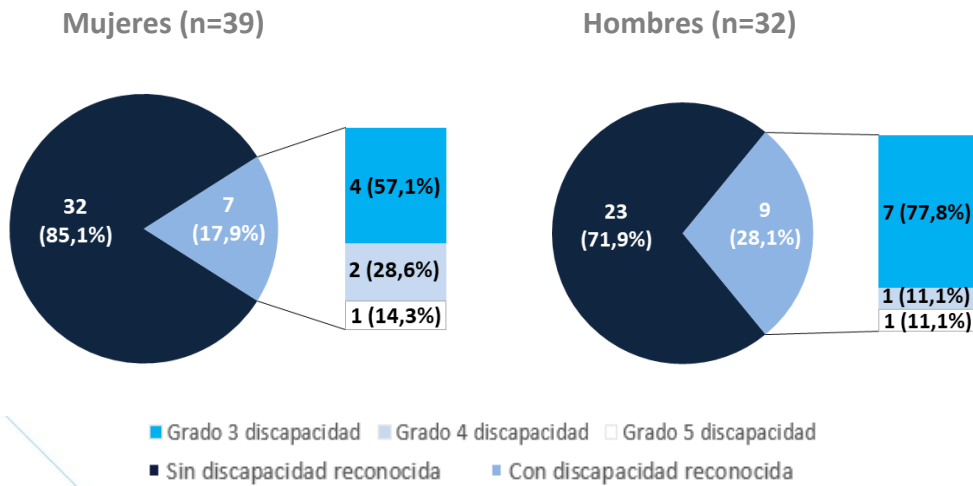
GEN	Variantes	Nº pacientes (%)	
ENG (34)	c.1166T>G (p.Phe389Cys)	14 (25,5)	
	c.1434delA (p.Val479Cysfs*12) ***	4 (7,3)	
	c.328C>T (p.Gln110Ter)	4 (7,3)	
	c.14C>T (p.Thr5Met)	2 (3,6)	
	c.1687G>T (p.Glu563Ter)	2 (3,6)	
	c.454delG (p.Glu152Argfs*11) ***	2 (3,6)	
	c.1704_1705delCT (p.Phe569Hisfs*9) ***	1 (1,8)	
	c.771dup (p.Tyr258fs)	1 (1,8)	
	c.689+1dup (p.?) ***	1 (1,8)	
	c.1070delC (p.Ala357fs) ***	1 (1,8)	
	c.(?_1)_360+?del ; (p.?)	1 (1,8)	
	c.166dup (p.Cys30Leufs*5)	1 (1,8)	
	ACVRL1 (20)	c.525+1del (p.?)	6 (10,9)
		c.988G>T (p.Asp330Tyr)	3 (5,5)
c.994A>G (p.Lys332Glu)		3 (5,5)	
c.145dup (p.Ala49fs)		2 (3,6)	
c.430C>T (p.Arg144Ter)		2 (3,6)	
c.1121G>C (p.Arg374Pro)		1 (1,8)	
c.269G>A (p.Cys90Tyr)		1 (1,8)	
c.614T>G (p.Val205Gly)		1 (1,8)	
SMAD4 (1)	c.1450 C>T (p.Arg484Trp)	1 (1,8)	
	c.1081C>G (p.Arg361Gly)	1 (1,8)	

Fuente: SIERrm. Servicio de Planificación y Financiación sanitaria
***: variantes previamente no descritas

3.4 Grado de discapacidad y dependencia reconocida

El 22,5% (n=16) de las personas incluidas tienen reconocimiento oficial de discapacidad (limitación igual o mayor al 33%). De ellas, el 68,8% presentan un grado 3 (entre el 33-64%), el 18,8% un grado 4 (entre el 65-74%), y el 12,5% el grado 5 o máximo de discapacidad (≥75%). La figura 1 muestra la proporción y grado en función del sexo. Se observa que la proporción de hombres con discapacidad reconocida es algo mayor que la de mujeres, 28,1% y 17,9% respectivamente (Figura 1)

Figura 1. Porcentaje de personas con diagnóstico de HHT con discapacidad reconocida y grado según sexo. Región de Murcia, 2024.



Fuente: SIERm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria

Con respecto a la situación de dependencia, el 4,2% (n=3) disponen de reconocimiento oficial, correspondiéndose 2 casos con gran dependencia (grado 3) y otro con dependencia moderada (grado 1).

3.5 Fuentes de información

Las principales fuentes que aportan información sobre HHT se muestran en la tabla 7. Hay que señalar que un mismo caso puede ser notificado por varias fuentes (tabla 8), así como que existen otras que, aunque facilitan información de interés tales como el grado de discapacidad o bien ayudan en la validación (historia clínica electrónica), no incorporan casos sospechosos al registro. El Conjunto Mínimo Básico de Datos Hospitalarios (CMBD) es la principal fuente de información.

Tabla 7. Aportación de casos por fuentes de información. Región de Murcia, 2024.

Fuente de información	Número de casos
Conjunto Mínimo Básico de Datos Hospitalarios (CMBD)	46
Sección de Genética Médica (SGM) HCUVA	38
Centro de Bioquímica y Genética Clínica (CBGC)	20
Registro de derivación de pacientes a otras CCAA (EUREKA)	8
Servicio de Medicina Interna. HGUSL	6
Servicio de Neurología. HCUVA	3
Servicio de Oftalmología. HCUVA	3
Servicio de Neuropediatría. HCUVA	1
Base de datos de Personas con Dependencia Región de Murcia (BDPD)*	4
Notificación a título individual	1

* Incorporan casos y aportan información sobre dependencia reconocida.

Fuente: SIERm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria



Además, el 57,7% de los casos han sido aportados por más de una fuente de información, mientras que 42,3% de las personas estudiadas se incorporaron por una sola de ellas (tabla 9).

**Tabla 8. Aportación de casos por combinaciones de fuentes de información.
Región de Murcia, 2024.**

	Nombre de la fuente de información (FI)	Nº de Personas
1 (30 casos)	CMBD	15
	SGM	8
	CBGC	4
	EUREKA	2
	Servicio de Medicina Interna. HGUSL	1
2 (25 casos)	CMBD y SGM	9
	CBGC y SGM	6
	CMBD y CBGC	2
	CMBD y BDPD*	2
	CMBD y Servicio de Neurología. HCUVA	1
	CMBD y Servicio de Oftalmología. HCUVA	1
	CMBD y Servicio de Medicina Interna. HGUSL	1
	SGM y Servicio de Medicina Interna. HGUSL	1
	CMBD y EUREKA	1
	BDPD* y Servicio de Oftalmología. HCUVA	1
3 (14 casos)	CMBD y SGM y CBGC	4
	CMBD y SGM y Servicio de Neurología. HCUVA	2
	CMBD y SGM y Servicio de Oftalmología. HCUVA	1
	CMBD y SGM y Servicio de Neuropediatría. HCUVA	1
	CMBD y SGM y EUREKA	1
	CMBD y EUREKA y notificación a título individual	1
	CMBD y SGM y BDPD*	1
	EUREKA y SGM y Servicio de Medicina Interna. HGUSL	1
	CMBD y EUREKA y CBGC	1
	SGM y CBGC y Servicio de Medicina Interna. HGUSL	1
4 (2 casos)	CMBD y SGM y CBGC y Servicio de Medicina Interna. HGUSL	1
	CMBD y SGM y CBGC y EUREKA	1

* Incorporan casos y aportan información sobre dependencia reconocida.
Fuente: SIERm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria

4. Discusión

Este informe tiene como finalidad ofrecer información sobre la situación de la HHT en la RM, aportando una descripción de las principales características y una aproximación a la calidad de vida de los afectados a partir de un registro de base poblacional como es el SIERrm.

La prevalencia estimada de HHT en la RM fue de 4,5 casos por 100.000 habitantes, cifra similar a la descrita en un estudio poblacional realizado en la Comunidad Valenciana (3,96/100.000)⁽²³⁾ y coherente con lo observado en otros registros autonómicos de enfermedades raras en España, que sitúan este valor entre 0,75 y 5,7 casos por 100.000 habitantes⁽²⁴⁾. No obstante, se ha descrito variabilidad geográfica en la prevalencia de HHT, atribuida en parte al efecto fundador,⁽²⁵⁾ que consiste en la introducción de variantes patogénicas en poblaciones aisladas. Este efecto se asocia a prevalencias elevadas como las observadas en Gran Canaria, el Valle del Jura, Curazao y Bonaire (35,7, 45,5 y 75,1 casos por 100.000 respectivamente)⁽²⁶⁻²⁸⁾.

La edad media en el momento de la detección fue de 38,1 años, próxima a la mostrada en el registro español multicéntrico RiHHTa (42 años)⁽²⁹⁾. Las diferencias entre ambas cifras podrían explicarse, al menos en parte, por factores como la variabilidad en la presentación clínica⁽³⁰⁾.

En relación a los pacientes fallecidos, la edad media a la defunción por cualquier causa fue de 68,5 años, algo inferior a la expectativa de vida reportada en Valencia (76,6 años)⁽²³⁾. Asimismo, la edad media de defunción fue mayor en hombres (76,6) que en mujeres (59,5), en concordancia con lo publicado por otros autores⁽³¹⁾. No obstante, no se encontraron diferencias significativas entre sexos en la edad al fallecimiento ni en la supervivencia desde el diagnóstico ($p=0,11$ y $p=0,34$ respectivamente)

De acuerdo con lo descrito en la literatura sobre las manifestaciones clínicas más frecuentes en HHT⁽³¹⁾, la epistaxis fue la más prevalente (87,3%), en línea con lo documentado en España (92,2%)⁽²⁹⁾. En cuanto a las MAV, la afectación pulmonar (40,8%) fue la más común, seguida de la cerebral y hepática, de acuerdo con estudios previos⁽²⁾. Cabe considerar que algunas de las cifras presentadas podrían estar infraestimadas según la disponibilidad de información en la historia clínica electrónica del paciente. Además, la frecuencia con la que se presentan las diferentes manifestaciones varía según aspectos como el tiempo de evolución de la enfermedad, el cual es variable entre las personas incluidas en el análisis.

En cuanto a los antecedentes familiares, la elevada proporción de pacientes con historia familiar positiva (78,9%) es coherente con el patrón hereditario de la enfermedad^(3,18). Por su parte, el porcentaje de casos *de novo* (1,4%) concuerda con lo documentado en la literatura^(32, 33).

De los 71 casos prevalentes de HHT, las variantes en el gen *ENG* fueron las más frecuentes (61,8%), muy próximo al 61% reportado por Locke⁽²⁾. No obstante, este hallazgo difiere de lo descrito en estudios anteriores en España donde predominan las variantes en *ACVRL1*^(29, 34, 35).



Aunque el efecto fundador podría explicar la variabilidad regional de genes afectos y variantes^(25,27), es importante señalar que la disponibilidad de información genética es variable. Por ejemplo, un estudio que reporta 68,1% de afectación en *ACVRL1*, solo disponía de estudio genético en 113 de 215 casos⁽³⁴⁾. Según lo observado, la mayor afectación del gen *ENG* en la RM sería coherente con la mayor frecuencia de MAV pulmonares y cerebrales observada en esta serie⁽³⁶⁾. De las 22 variantes identificadas, 17 han sido previamente descritas, entre ellas las más frecuentes (c.1166T>G en *ENG* y c.525+1del en *ACVRL1*) así como la c.1081C>G en *SMAD4*^(9,37,38). Dado el patrón autosómico dominante de la HHT, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución genética por sexo ($p=0,15$).

Cabe señalar que el estudio genético resulta especialmente útil en pacientes con clínica leve o con antecedentes familiares y la identificación de variantes y los perfiles genéticos regionales pueden contribuir a orientar tanto las necesidades asistenciales como el seguimiento multidisciplinar de los pacientes^(18,34,39).

En cuanto a la calidad de vida de estas personas, el análisis se centró en la valoración de discapacidad y dependencia como aproximación indirecta. El 22,5% de los pacientes tiene reconocimiento oficial de discapacidad y el 4,2% de dependencia. El porcentaje de discapacidad en esta serie es superior al descrito en la población a nivel nacional (7%) y regional (10,1%)⁽²⁰⁾. Además, los grados más severos de discapacidad (4 y 5) se distribuyeron de forma similar entre hombres y mujeres. La baja proporción de pacientes con dependencia reconocida podría reflejar que las personas afectadas con HHT conservan una buena capacidad funcional o una posible infrautilización de los recursos de valoración social, dado que la solicitud de prestaciones depende de la iniciativa del propio paciente⁽⁴⁰⁾. No obstante, es importante subrayar que estos datos deben interpretarse con cautela por la variabilidad clínica de la enfermedad, el tiempo transcurrido desde el diagnóstico en cada paciente, y el reducido tamaño muestral de este estudio. Además, el análisis no ha discriminado en qué medida el grado de discapacidad y dependencia reconocida es atribuible exclusivamente a la HHT. Es recomendable ampliar el abordaje de la calidad de vida en pacientes de HHT mediante cuestionarios validados como el EuroQol 5D-3L⁽⁴¹⁾.

Con respecto al análisis de las fuentes de información, se observó una elevada dependencia del CMBD (fuente hospitalaria), acorde con lo descrito en otros registros europeos de HHT⁽⁴²⁾. Este hecho sugiere que los casos más leves o con menor contacto con el sistema salud podrían estar infrarrepresentados^(43,44).

Finalmente con este estudio se subraya la importancia del diagnóstico precoz y el estudio genético, así mismo enfatiza la necesidad de un abordaje multidisciplinar con un seguimiento sistemático para reducir la morbimortalidad en los afectados de HHT⁽¹⁸⁾.



5. Bibliografía

1. Hermann R, Shovlin CL, Kasthuri RS, Serra M, Eker OF, Bailly S, et al. Hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Nat Rev Dis Primers*. 2025;11(1):1.
2. Locke T, Gollamudi, J., Chen P. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT). Treasure Island (FL). StatPearls Publishing. 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK578186/>.
3. Orphanet. Telangiectasia hemorrágica hereditaria: INSERM; 2025 [Available from: <https://www.orpha.net/es/disease/detail/774>].
4. Shovlin CL, Buscarini E, Sabbà C, Mager HJ, Kjeldsen AD, Pagella F, et al. The European Rare Disease Network for HHT Frameworks for management of hereditary haemorrhagic telangiectasia in general and speciality care. *Eur J Med Genet*. 2022;65(1):104370.
5. Puente RZ, Bueno J, Salcedo M, Cuesta JM, Marqués S, Menéndez C, et al. Epidemiology of Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia (HHT) in Spain. *Hereditary Genet [Internet]*. 2016; 5(3):[1000173 p.]. Available from: <https://www.walshmedicalmedia.com/open-access/epidemiology-of-hereditary-haemorrhagic-telangiectasia-hht-in-spain-2161-1041-1000173.pdf>.
6. Govani FS, Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet*. 2009;17(7):860-71.
7. Balachandar S, Graves TJ, Shimonty A, Kerr K, Kilner J, Xiao S, et al. Identification and validation of a novel pathogenic variant in GDF2 (BMP9) responsible for hereditary hemorrhagic telangiectasia and pulmonary arteriovenous malformations. *Am J Med Genet A*. 2022;188(3):959-64.
8. Farhan A, Yuan F, Partan E, Weiss CR. Clinical manifestations of patients with GDF2 mutations associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia type 5. *Am J Med Genet A*. 2022;188(1):199-209.
9. Gallione CJ, Repetto GM, Legius E, Rustgi AK, Schelley SL, Tejpar S, et al. A combined syndrome of juvenile polyposis and hereditary haemorrhagic telangiectasia associated with mutations in MADH4 (SMAD4). *Lancet*. 2004;363(9412):852-9.
10. Gallione CJ, Richards JA, Letteboer TG, Rushlow D, Prigoda NL, Leedom TP, et al. SMAD4 mutations found in unselected HHT patients. *J Med Genet*. 2006;43(10):793-7.
11. Karlsson T, Cherif H. Mutations in the ENG, ACVRL1, and SMAD4 genes and clinical manifestations of hereditary haemorrhagic telangiectasia: experience from the Center for Osler's Disease, Uppsala University Hospital. *Ups J Med Sci*. 2018;123(3):153-7.
12. Cao K, Plazzer JP, Macrae F. SMAD4 variants and its genotype-phenotype correlations to juvenile polyposis syndrome. *Hered Cancer Clin Pract*. 2023;21(1):27.
13. Viteri-Noël A, González-García A, Patier JL, Fabregate M, Bara-Ledesma N, López-Rodríguez M, et al. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: Genetics, Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *J Clin Med*. 2022;11(17).
14. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJ, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet*. 2000;91(1):66-7.
15. Faughnan ME, Mager JJ, Hetts SW, Palda VA, Lang-Robertson K, Buscarini E, et al. Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Ann Intern Med*. 2020;173(12):989-1001.
16. Donaldson JW, McKeever TM, Hall IP, Hubbard RB, Fogarty AW. Complications and mortality in hereditary hemorrhagic telangiectasia: A population-based study. *Neurology*. 2015;84(18):1886-93.
17. Ficany A, Del Alamo M, Bernabeu C, Shovlin CL, Rossi E. Epistaxis Prevention, Treatment, and Future Perspectives for Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *J Clin Med*. 2025;14(21).
18. de Gussem EM, Kroon S, Hosman AE, Kelder JC, Post MC, Snijder RJ, et al. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT) and Survival: The Importance of Systematic Screening and Treatment in HHT Centers of Excellence. *J Clin Med*. 2020;9(11).
19. Real Decreto 1971/1999, de 23 de diciembre, de procedimiento para el reconocimiento, declaración y calificación del grado de discapacidad 2000 [updated 26/01/2000. Available from: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2000-1546>].
20. (IMSERSO) IdMySS. Base Estatal de Datos de Personas con Valoración del Grado de Discapacidad. Informe a 31/12/2023: IMSERSO; 2024 [Available from: https://imserso.es/documents/d/global/bdepcd_2023].
21. Ley 39/2006, de 14 de diciembre, de Promoción de la Autonomía Personal y Atención a las personas en situación de dependencia, Pub. L. No. 299(15 de diciembre de 2006, 2006).
22. (CREM) CRdEdM. Padrón Municipal de Habitantes 2025 Murcia: Centro Regional de Estadística de Murcia (CREM); 2025 [15/12/2025]. Available from: https://econet.carm.es/inicio/-/crem/sicrem/PU1124/sec12_c5.html.



23. de la Natividad Palomares M, Barrachina-Bonet L, García-Villodre L, Guardiola-Villarraig S, Zurriaga Llorens Ó, Cavero-Carbonell C. [Prevalencia de la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria: estudio de base poblacional en la Comunitat Valenciana (España)]. Rev Esp Salud Publica. 2023;97.
24. Grupo de trabajo del Registro Estatal de Enfermedades Raras. Informe ReeR 2025: Situación de las Enfermedades Raras en España https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/vigilancia/docs/InformeEpidemiologicoAnual_2025_ACCESIBLE.pdf
25. Major T, Gindele R, Balogh G, Bárdossy P, Bereczky Z. Founder Effects in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. J Clin Med. 2021;10(8).
26. Ojeda-Sosa A, Ortega-Santana R, Moya-Notario N, Verdugo-Espinosa E, Santana-Jiménez S, Santana-Rodríguez A, et al. Genética del síndrome de Rendu-Osler-Weber en Gran Canaria. Revista Clínica Española. Barcelona: Elsevier España; 2018.
27. Lesca G, Genin E, Blachier C, Olivieri C, Coulet F, Brunet G, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: evidence for regional founder effects of ACVRL1 mutations in French and Italian patients. Eur J Hum Genet. 2008;16(6):742-9.
28. Westermann CJ, Rosina AF, De Vries V, de Coteau PA. The prevalence and manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia in the Afro-Caribbean population of the Netherlands Antilles: a family screening. Am J Med Genet A. 2003;116A(4):324-8.
29. Riera-Mestre A, Mora Luján JM, Sanchez Martínez R, Torralba Cabeza MA, Patier de la Peña JL, Juyol Rodrigo MC, et al. Computerized registry of patients with hemorrhagic hereditary telangiectasia (RiHHTa registry) in Spain: Objectives, methods, and preliminary results. Revista Clínica Española (English Edition). 2018;218(9):468-76.
30. Pierucci P, Lenato GM, Suppressa P, Lastella P, Triggiani V, Valerio R, et al. A long diagnostic delay in patients with Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia: a questionnaire-based retrospective study. Orphanet J Rare Dis. 2012;7:33.
31. Ortega-Torres A, Sánchez-Díaz G, Villaverde-Hueso A, Posada de la Paz M, Alonso-Ferreira V. [Mortality attributed to hereditary haemorrhagic telangiectasia and geographical variability in Spain (1981-2016)]. Gac Sanit. 2020;34(1):37-43.
32. Bayrak-Toydemir P, Mao R, Lewin S, McDonald J. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: an overview of diagnosis and management in the molecular era for clinicians. Genet Med. 2004;6(4):175-91.
33. Alcantud P. Variantes de *nov*o en enfermedades neurológicas: implicaciones clínicas 2023 [2025 dic 18]. Available from: <https://neuropediatria-toolkit.org>.
34. Sánchez-Martínez R, Iriarte A, Mora-Luján JM, Patier JL, López-Wolf D, Ojeda A, et al. Current HHT genetic overview in Spain and its phenotypic correlation: data from RiHHTa registry. Orphanet J Rare Dis. 2020;15(1):138.
35. Fernandez-L A, Sanz-Rodríguez F, Zarrabeitia R, Perez-Molino A, Morales C, Restrepo CM, et al. Mutation study of Spanish patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and expression analysis of Endoglin and ALK1. Hum Mutat. 2006;27(3):295.
36. Letteboer TG, Mager JJ, Snijder RJ, Koeleman BP, Lindhout D, Ploos van Amstel JK, et al. Genotype-phenotype relationship in hereditary haemorrhagic telangiectasia. J Med Genet. 2006;43(4):371-7.
37. Saliou G, Eyries M, Iacobucci M, Knebel JF, Waill MC, Coulet F, et al. Clinical and genetic findings in children with central nervous system arteriovenous fistulas. Ann Neurol. 2017;82(6):972-80.
38. Abdalla SA, Letarte M. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: current views on genetics and mechanisms of disease. J Med Genet. 2006;43(2):97-110.
39. Johnson DW, Berg JN, Baldwin MA, Gallione CJ, Marondel I, Yoon SJ, et al. Mutations in the activin receptor-like kinase 1 gene in hereditary haemorrhagic telangiectasia type 2. Nat Genet. 1996;13(2):189-95.
40. (IMSERSO) IdMySS. Tramitación para el reconocimiento de la situación de dependencia y del derecho a las prestaciones del Sistema Madrid: IMSERSO; 2022 [Available from: <https://imserso.es/autonomia-personal-dependencia/sistema-autonomia-atencion-dependencia-saad/preguntas-frecuentes/tramitacion-reconocimiento-situacion-dependencia-derecho-prestaciones-sistema>].
41. Zarrabeitia R, Fariñas-Álvarez C, Santibáñez M, Señaris B, Fontalba A, Botella LM, et al. Quality of life in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT). Health Qual Life Outcomes. 2017;15(1):19.
42. Hageman IC, van Rooij IALM, de Blaauw I, Trajanovska M, King SK. A systematic overview of rare disease patient registries: challenges in design, quality management, and maintenance. Orphanet J Rare Dis. 2023;18(1):106.
43. Anzell AR, M White C, Diergaarde B, Carlson JC, Roman BL. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Prevalence Estimates Calculated From GnomAD Allele Frequencies of Predicted Pathogenic Variants in. Circ Genom Precis Med. 2025;18(5):e005061.
44. Parambil JG. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. Clin Chest Med. 2016;37(3):513-21.