

TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA HEREDITARIA: RENDÚ-OSLER-WEBER

Oscar Frisancho V *, Pedro Larrea L**, Eduardo Zumaeta V*, Rossana Román V***, Milagros Dávalos M., César Soriano Alvarez••, Alvaro Carrillo•••, Julio Hernández+.

La telangiectasia hemorrágica hereditaria (THH), es una alteración genética autosómica dominante, caracterizada por malformaciones arteriovenosas, displasia fibrovascular visceral y mucocutánea que se presenta en varios órganos tales como la piel, pulmones, sistema nervioso central y sistema gastrointestinal, (1,2,3,4,7,14). Clínicamente reconocida por la triada de telangiectasias, epistaxis e historia familiar, con una variabilidad en cuanto a presentación y formas de localización. Fue descrita en el año 1876 por Leggs en una paciente con telangiectasias en cara, epistaxis y dolor articular y posteriormente en 1896 se describe en una paciente con epistaxis recurrente tomando el epónimo de enfermedad de Rendu-Osler-Weber (3,7).

La primera identificación genética específica para esta enfermedad ocurrió en el año 1994 con la identificación de un gen denominado «endoglin» localizado en el cromosoma 9, debido a que fue el primer gen descubierto el defecto en la «endoglin» también se le denomina, THH tipo I. En 1996 se descubre el segundo gen denominado «activin receptor-like kinase 1» (ALK1) localizado en el cromosoma 12, cuyo defecto en la THH se denomina tipo II (1,2,3,4).

Esta enfermedad se puede presentar en cualquier tipo de raza con una frecuencia estimada de 1-2 por 100,000 habitantes, el grupo sanguíneo «O» se encuentra en mayor relación, en el 20% de los casos no hay historia familiar de telangiectasias o sangrado recurrente (3,4,7).

La característica de las telangiectasias son lesiones puntiformes de 1-3mm. de diámetro que pueden presentarse en cara, labios, nariz, lengua oreja, manos, tórax y pies, que se incrementan con la edad, apareciendo en la tercera década de la vida como lesiones tipo arañas vasculares, este defecto congénito en el desarrollo de capilares permite que no exista una comunicación entre arterias y venas ocasionando shunts (6, 7, 13).

Los síntomas incluyen hemorragia de la cavidad nasal en el 90% de los casos, con un porcentaje de 50% a los 10 años siendo la mayor presentación a los 21 años (3,7). En el pulmón las malformaciones arteriovenosas (MAV) se presentan en un 15%, la gran mayoría de estas fistulas reciben sangre de la arteria pulmonar y los shunts son derecha a izquierda pudiendo ocasionar cianosis, hipoxemia y policitemia secundaria (6, 7, 9), el embolismo es una seria complicación ya que puede producir émbolos sépticos hacia el cerebro (9). La ruptura de las fistulas o telangiectasias pueden producir hemotórax y hemoptisis (9). Es-

tas manifestaciones clínicas ocurren entre la tercera y cuarta década de la vida aproximadamente siendo la mitad asintomáticos (9). Las complicaciones neurológicas se encuentran dentro del 8 al 12% de todos los casos reportados con picos dentro de la tercera y cuarta década de la vida, encontrando malformaciones en el cerebro, en la espina dorsal y encefalopatía portosistémica (7,9). Infartos y abscesos pueden ocurrir entre el 30% y 10% de los casos respectivamente (7,9). Las manifestaciones gastrointestinales ocurren entre un 20% a 30% caracterizado por sangrado digestivo localizado con mayor frecuencia en estomago y duodeno (7). Hay una alta incidencia de úlcera duodenal (15%) asociado a THH7.

Se presenta a continuación un caso reportado en el Departamento de Gastroenterología del HNERM.

Mujer de 34 años natural de Tacna, procedente de Lima, casada, con un hija, antecedentes de ingesta de anticonceptivos orales por dos años, epistaxis recurrente, madre y hermana con epistaxis ocasional

Con un tiempo de enfermedad de 05 meses caracterizado por dolor abdominal tipo pesadez, difuso, que aumenta en el post-prandial inmediato intensamente y persiste en menor grado durante todo el día, que después se localiza predominantemente en cuadrante superior derecho, con leve mejoría post antiespasmódicos. Es vista en clínica donde hacen el diagnóstico de cuadro de colecistitis calculosa y coledocolitiásis tanto por clínica como por ecografía, previamente se realiza colangiopancreatografía (PCRE) informada como normal, se realiza colecistectomía laparoscópica y biopsia hepática por encontrar un hígado nodular. El informe de patología es colecistitis crónica con atrofia del epitelio la biopsia hepática muestra esteatosis a gota grande y pequeña de grado leve, a nivel de los espacios porta y alrededor de la vena central se observa incremento de la fibrosis, dilatación de los vasos venosos con incremento y engrosamiento de estos, la fibrosis se va extendiendo desde los espacios porta hacia la vena central. Al persistir cuadro doloroso abdominal descrito anteriormente es reevaluado en clínica solicitando estudio para porfiria, pruebas autoinmunes (ANA, Anti DNA, LKM-1, AMA, AML, cel LE, anticardiolipina, complemento (C3,C4), inmunoglobulinas (IgG,IgA,IgM), ANCA todas negativas. HIV negativo, parásitos negativo, bioquímica sanguínea normal, marcadores viral HVB y HVC negativos, AFP, CEA, CA19-9 negativos, colino esterasa, waller rose, PCR, latex, proteinograma electroforético

* Jefe del Servicio de Gastroenterología del HNERM.

** Médico Residente III del Servicio de Gastroenterología del HNERM.

*** Jefe de la Unidad de Hígado del Servicio de Gastroenterología del HNERM

• Médicos Asistentes del Servicio de Gastroenterología del HNERM.

•• Jefe del Departamento de Gastroenterología del HNERM.

••• Médico Asistente del Departamento de Radiología-URVI del HNERM

+ Médico Asistente del Departamento de Radiología-Tomografía del HNERM.

normal, fondo de ojo normal, ecocardiograma doppler normal. Se le realiza ECO doppler (fig.2), TAC helecoidal del abdomen con angiografía arteriovenosa (fig.4).

La paciente es admitida al hospital Rebagliati por cuadro de melena en el cual el estudio endoscopico alto no se encontró sangre en cavidad gástrica y con los antecedentes antes mencionados.

Al examen físico adelgazada, palidez, telangiectasias en fosa nasales, cavidad oral, lengua y labios (fig.1), no hepatoesplenomegalia, pulmones y corazón sin alteraciones, resto del examen normal.

El laboratorio muestra hemoglobina: 7g/dl, volumen corpuscular medio: 77, fierro sérico: 40, saturación transferrina: 15%, ferritina sérica: 265, medula ósea deficiente en fierro, proteínas totales: 6,9g/dl, albúmina: 3.4g/dl, globulinas: 3.5g/dl, TGO: 29U/L, TGP: 25U/L, fosfatasa alcalina: 169U/L, bilirrubinas totales: 1,03mg/dl, colesterol: 110mg/dl, TP: 12, TPTK: 37, grupo y Rh: «O» positivo.

Endoscopia digestiva alta y baja normales, tránsito intestinal a doble contraste normal. Eco doppler abdominal (fig.2), TAC helecoidal de abdomen con angiografía arteriovenosa (fig.3) y arteriografía del tronco celiáco (fig.5) y mesentérica (fig.6), ecocardiograma, gammaografía pulmonar y TAC helecoidal con arteriografía cerebral y pulmonar normales. tabla 1.

Tabla 1.

Historia Clínica Mujer 34 años	Antecedentes
	- Epistaxis - Anticonceptivos orales - Familiar: Epistaxis
	Dolor abdominal crónico tipo angioso
Exploración Física	- Palidez - Telangiectasias: boca, nariz y brazo
Laboratorio	- Anemia microcítica, hipocrómica - Estudio genético normal
ECO doppler	- Vascularización - Flujo Alto - Neovascular
Angio TAC hepático	- Malformaciones vasculares múltiples
Arteriografía	Fístula arterio venosa Lesión hipervascular
Laparoscopia	Aumento de la vascularización cápsula hepática y superficie irregular
Bx Hepática	Dilatación y engrosamiento vasos venosos

En la evolución de la paciente persiste dolor intenso por lo cual se encuentra con terapia para el dolor además de crecimiento hepático en tres cm, (15 cm de altura hepática), elevación de la fosfatasa alcalina en 1163U/L. y tiempo de protrombina normal.

Los criterios de diagnóstico de Rendu-Osler-Weber se esquematiza (tabla 2) donde en el caso de nuestra paciente cumple con los cuatro criterios de Curacao para diagnóstico de telangiectasias hemorrágica hereditaria ¹.

Tabla 2.

Criterios Curaçao

1. Epistaxis	: Espontánea, recurrente
2. Telangiectasias	: múltiples: labios, cavidad oral, dedos, nariz.
3. Lesión visceral	: telangiectasias gastrointestinales MAV pulmonar, hepática, cerebral
4. Historia familiar	: Autosómico dominante
Definitivo: Si existen 3 criterios o más	
Sospecha: 2 criterios	
Negativo: menos de 3 criterios	

El hígado es uno de los órganos que se afecta en el 31% de los casos THH, originando dolor abdominal tipo angina, hipertensión portal e insuficiencia cardiaca derecha de acuerdo al grado de severidad ^{6,7,13}. La infiltración fibrovascular hepática incrementa el flujo sanguíneo a través de la fístulas arterio venosas hepáticas ocasionando hepatomegalia, dolor en el cuadrante superior derecho masa pulsátil o thrill. Los shunts de izquierda a derecha a través de la fístulas producen estados hiperdinámicos circulatorios ocasionando insuficiencia cardiaca derecha muy raro son los shunts portosistémicos que resultan en encefalopatía y hemorragia gastrointestinal ^{12,17,13}. Las fístulas de la vena porta y arteria hepática pueden causar hipertensión portal predisponiendo a formación de varices esofágicas en ausencia de cirrosis ¹³.

En nuestra paciente el estudio de imágenes con eco doppler10 demostró marcada elevación del flujo en la arteria hepática, mesentérica superior, vena suprahepática media y vena suprahepática izquierda con múltiples vasos en el hilio hepático sugestivas de malformaciones arteriovenosas, flujo portal y vena suprahepática derecha normal este examen es de ayuda para definir lesiones vasculares de tipo parenquimal. En la tomografía demuestra shunts de las ramas de la arteria hepática con las venas suprahepáticas incremento del calibre de la arteria hepática y múltiples malformaciones arteriovenosas. La arteriografía del tronco celiáco muestra múltiples shunts entre la arteria hepática y venas suprahepáticas en relación a lesión hipervascular, la impregnación de la mesentérica superior mostró múltiples comunicaciones de las venas suprahepáticas derecha y media, en la fase tardía impregnación heterogénea con múltiples shunts a venas suprahepáticas en lóbulo hepático derecho además de circulación aberrante de arteria mamaria interna derecha que alimenta múltiples fístulas arteriovenosas en el interior del parénquima hepático.

Un estudio realizado en la Universidad de Yale a cargo del Dra. Garcia-Tsao, clasifica en tres diferentes tipos las lesiones hepáticas en THH: 1) Insuficiencia cardiaca congestiva, caracterizado por elevado gasto cardiaco presión cuña pulmonar. 2) Tipo biliar caracterizado por elevada fosfatasa alcalina con un promedio entre 236-1455U/L. e imágenes anormales en el ducto biliar, recordando a la enfermedad de Caroli o colangitis esclerosante. 3) Tipo hipertensión portal caracterizado por una elevada presión de los sinusoides hepáticos.

El screening de se basa en tratar de encontrar MAV en otros órganos y de esta manera ver localización, extensión y severidad de la enfermedad (tabla 3) en la paciente fue negativo el estudio para malformaciones en el pulmón cerebro y tubo digestivo.

Tabla 3.
Screening

MAV Cerebro	: Angio TAC
Aneurisma	MRI
Infartos	
Abscesos	
MAV Pulmón	: Angio TAC
Rayos X	
Dosaje de gases	
Echo Bubble	
MAV Gastrointestinal:	
Endoscópicos	
Arteriografía	

El tratamiento de soporte consiste (tabla 4) en medidas generales como la administración de hierro, vacuna contra la hepatitis B por la necesidad de requerir múltiples transfusiones⁸, la terapia hormonal es muy controversial^{5,11}. El tratamiento definitivo es muy cuestionado reportes aislados en la literatura abogan por la emboliza-

ción de la arteria hepática^{15,18}, ligar la arteria hepática¹⁷ o trasplante hepático^{17,18}. En nuestro caso la embolización o el ligar la arteria hepática puede producir necrosis extensa y hematemesis causada por posible reflujo de émbolos de partículas en los vasos gastroduodenales y evolucionar a insuficiencia hepática por la extensión de la lesión parenquimal; aunque existen reportes de éxito con este tipo de tratamiento, el trasplante hepático ofrece una terapia definitiva en el caso de nuestra paciente y con buenos resultados en diversos trabajos publicados^{16,17,18}.

CORRESPONDENCIA

Pedro Larrea Lúcar.

plarrea@usa.com

Tabla 4.
Tratamiento

Administración de Hierro
Transfusión
Embolización (Coils, ballons/pulmón)
Dermoplastia septal (nariz)
Terapia laser (Gastro Intestinal)
Medicación
Antibiótico
Hormonas

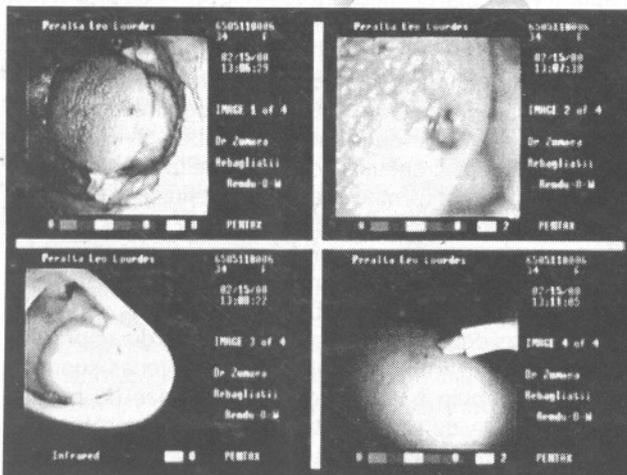


Figura 1. Telangiectasias en boca y lengua (parte superior) y piel (parte inferior).

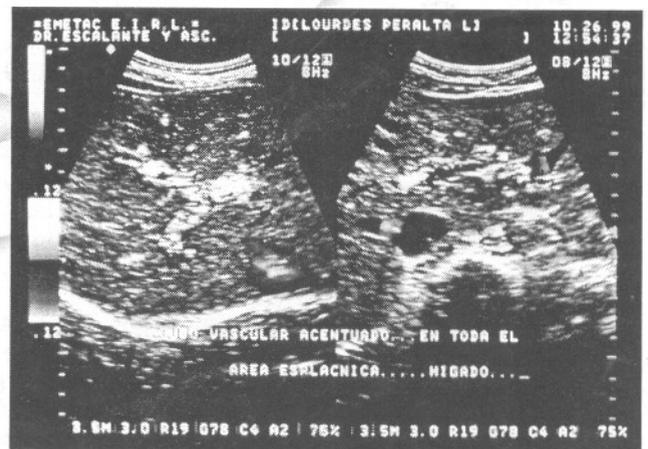


Figura 2. ECO doppler hepático

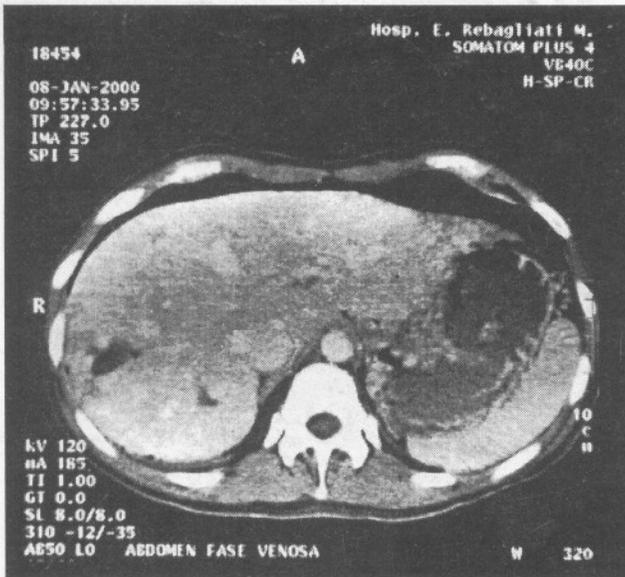


Figura 3a. TAC helicoidal: fase venosa hepática

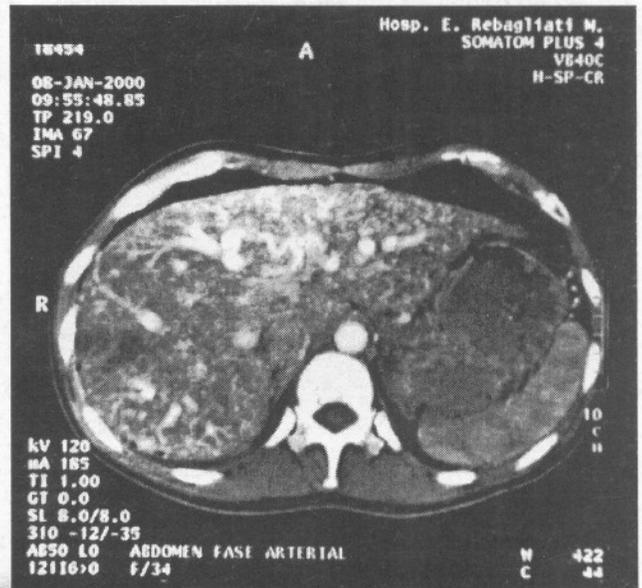


Figura 3b. TAC helicoidal: fase arterial hepática

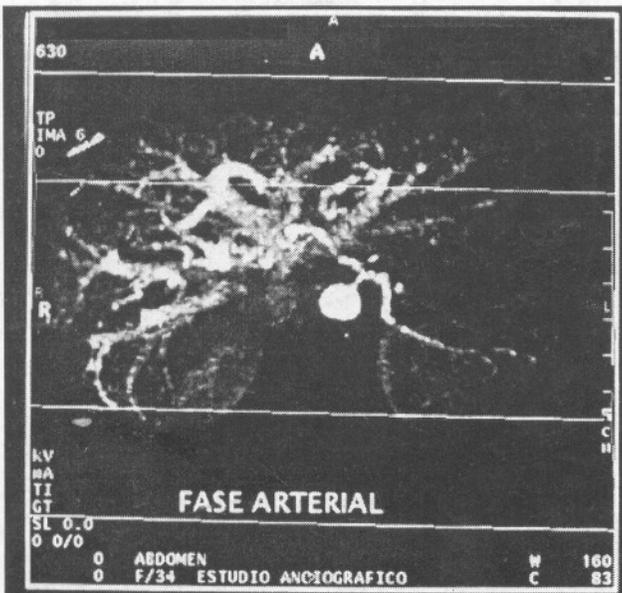


Figura 4a. TAC helicoidal: fase arterial

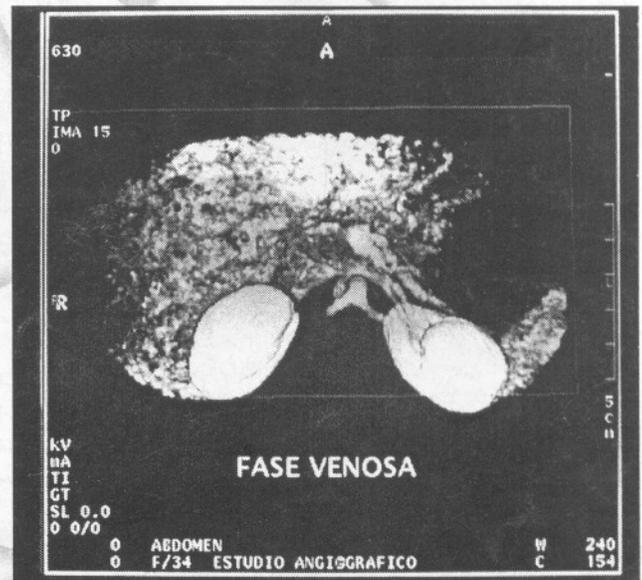


Figura 4b. TAC helicoidal: fase venosa

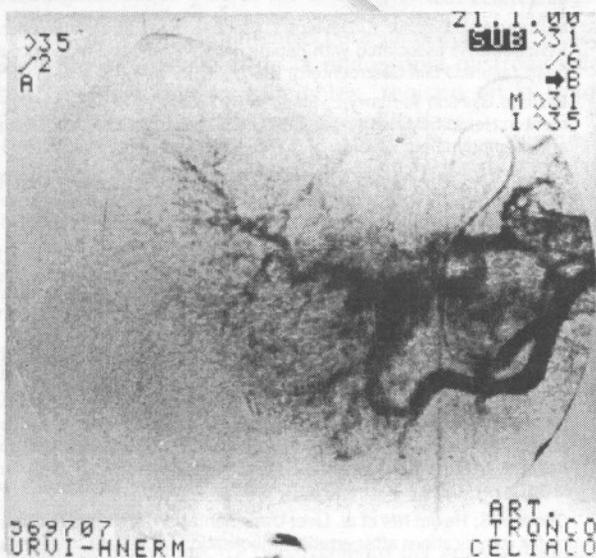


Figura 5a. Arteriografía tronco celiáco Arterial

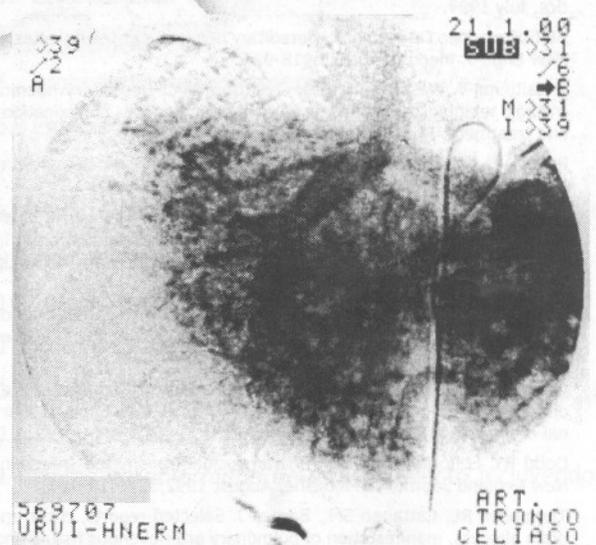


Figura 5b. Arteriografía tronco celiáco Capilar

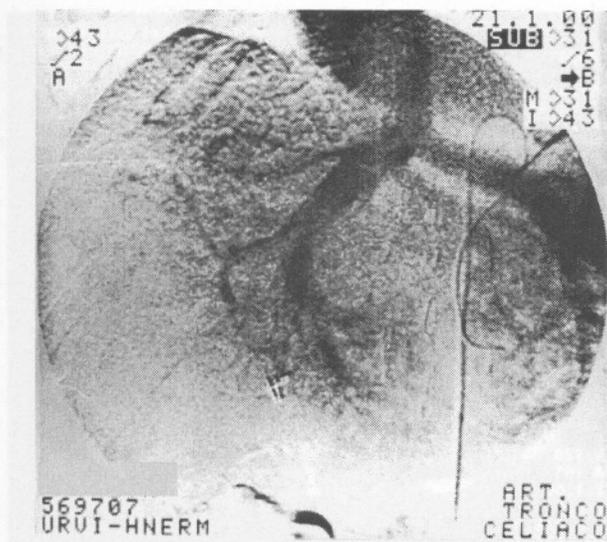


Figura 5c. Arteriografía tronco celiáico Venoso

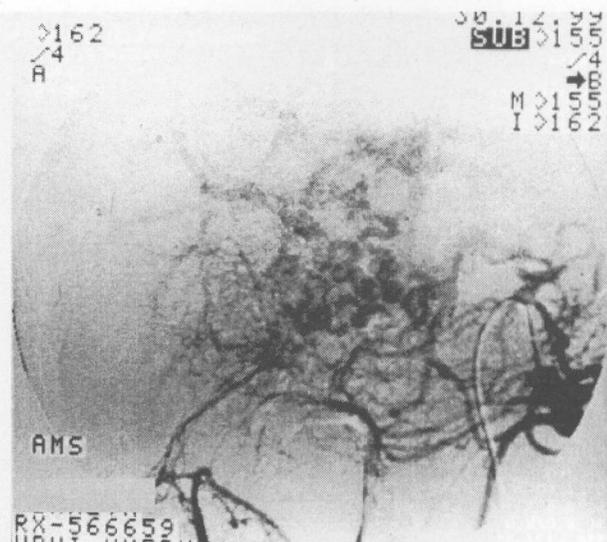


Figura 6a. Arteriografía mesentérica múltiples shunts

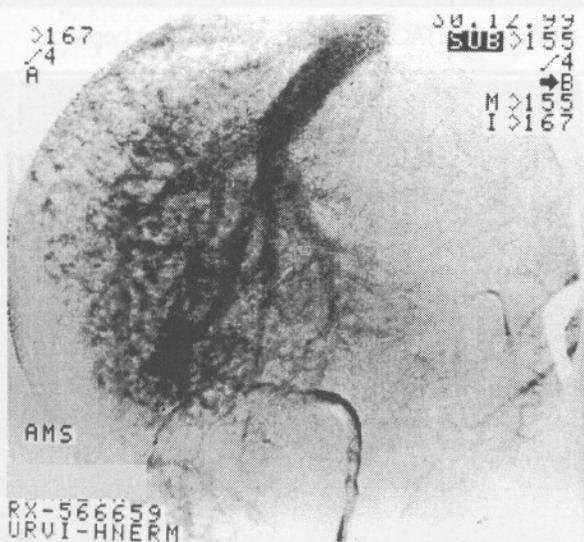


Figura 6b. Arteriografía mesentérica Shunts

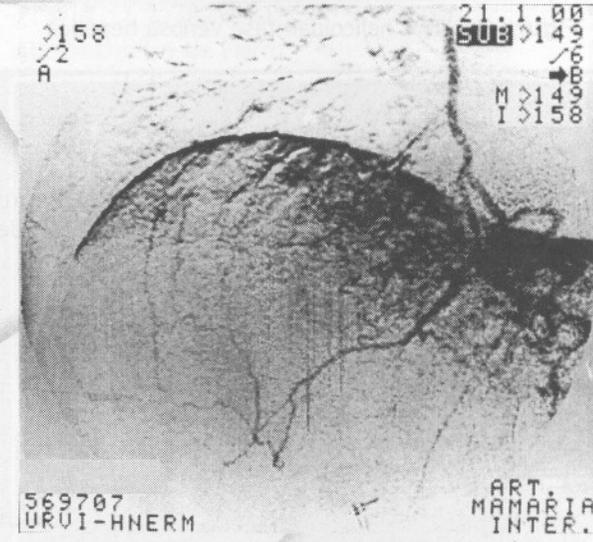


Figura 6c. Arteriografía mesentérica hepática

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Claire L. Shovlin, Alan E. Guttmacher; Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia. American Journal of Medical Genetics. July 1999.
- 2.- AE Guttmacher, DA Marchuk. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. New Engl. J. Med., 1995;333:918-924.
- 3.- T Haitjema T, Westermann CJJ, Overtoom TTC. Hereditary haemorrhagic telangiectasia. New insights in pathogenesis, complications and treatment. Arch Intern Med 1996;156:714-719.
- 4.- Peery WH. Clinical spectrum, of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. The American Journal of Medicine 1987;82:989-97.
- 5.- Bush TL, Barret-Connor E, Cowan LD, Criqui MH, Wallace RB et al. Cardiovascular mortality and non-contraceptive use of estrogen in women: results from the Lipid Research Clinics Program Follow up Study. Circulation 1987;75:1102-9
- 6.- Dawson P, Kennedy A, Petty RG. An absence of an angiogenic factor in large systemic arteriovenous malformations. Investigative Radiology 1993;28(7):594-7.
- 7.- Guttmacher AE, Marchuck DA, White RI Jr. Current Concepts. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Review Article. New England Journal of Medicine Oct. 5, 1995 333:918-924.
- 8.- Dodd RY. Editorial - The risk of transfusion Transmitted Infection. New England Journal of Medicine, August 1992;327:419-420.
- 9.- Thompson RL, Cattaneo SM., Barnes J. Selected reports, recurrent brain abscess, manifestation of pulmonary arteriovenous fistula and hereditary hemorrhagic telangiectasis. Chest 1977;72(5):654-5.
- 10.- Vilgrain V, Menu Y, Nahum H. Doppler sonography in Osler-Weber-Rendu. American Journal of Radiology 1991; 157:413-4.
- 11.- Lewis BS, Salomon P, Rivera-MacMurray S. Does hormonal therapy have any benefit for bleeding angiodysplasia? J Clin Gastroenterol 1992;15:99-103.
- 12.- Bourgeois N, Delcour C, Deviere J, Francois A, et al. Osler-Weber-Rendu disease associated with hepatic involvement and high output heart failure. J Clin Gastroenterol 1990;12(2):236-8.
- 13.- Bernard G, Mion F, Henry L, Plauchu H, Paliard P. Hepatic involvement in Hereditary Hemorrhagic telangiectasia: clinical, radiological and hemodynamic studies of 11 cases. Gastroenterology 1993; 105(2):483-7.
- 14.- Reyes-Mujica M, Lopez-Corella E, Perez-Fernandez L, Cuevas-Schecht F, Carrillo-Farga J. Osler-Weber-Rendu disease in an infant. Human Pathology 1988; 19:1243-6.
- 15.- Ajay Chavan et al. Hereditary Hemorrhagic telangiectasia: Effective Protocol for Embolization of Hepatic Vascular Malformations- Experience in five patients. Radiology 1998;209:735-739.
- 16.- Boillot O; Bianco F; Viale JP. Liver transplantation resolves the hyperdynamic circulation in hereditary hemorrhagic telangiectasia with hepatic involvement. Gastroenterology 1999 Jan;116(1):187-92.
- 17.- Neumann UP; Knoop M; Langrehr JM; et al. Effective therapy for hepatic M. Osler with systemic hypercirculation by ligation of the hepatic artery and subsequent liver transplantation. Transpl Int 1998;11(4):323-6.
- 18.- Odorico JS; Hakim NM et al. Liver transplantation as definitive therapy for complications after arterial embolization for hepatic manifestation of hereditary hemorrhagic telangiectasia. Liver Transpl Surg 1998 Nov;4(6):483-90.