

Enfermedad hepática severa por telangiectasia hemorrágica hereditaria (HHT) o síndrome de Rendu-Osler-Weber

Marcelo M. Serra

RESUMEN

La telangiectasia hemorrágica hereditaria (HHT) o síndrome de Rendu-Osler-Weber es un trastorno de herencia autosómica dominante caracterizado por telangiectasias cutaneomucosas y malformaciones arteriovenosas (MAV) en órganos como cerebro, pulmón, hígado y tubo digestivo. Su prevalencia se estima en 1-5000 a 8000.

La presencia de fistulas arteriovenosas y portovenosas hepáticas puede ocasionar hiperflujo con incremento del gasto cardíaco. Las manifestaciones clínicas incluyen la insuficiencia cardíaca con hipertensión pulmonar secundaria, hipertensión portal y compromiso isquémico de la vía biliar. El compromiso hepático puede ocasionar dolor en hipocondrio derecho, ascitis, alteraciones en el hepatograma. La ecografía Doppler hepática y la angiotomografía son los métodos de elección para su estudio. El tratamiento puede ser farmacológico o requerir trasplante en casos graves. La embolización de las fistulas hepáticas solo se reserva para casos seleccionados y extremos y tiene alta morbimortalidad. El bevacizumab aparece como una alternativa en el tratamiento para pacientes con compromiso hepático severo por HHT, especialmente con insuficiencia cardíaca por alto flujo e isquemia de la vía biliar. Su eficacia a largo plazo aún no ha sido evaluada y por lo tanto tampoco su esquema terapéutico.

Palabras clave: telangiectasia hemorrágica hereditaria, síndrome de Rendu-Osler-Weber, HHT, malformaciones vasculares hepáticas, fistulas hepáticas, bevacizumab.

SEVERE HEPATIC INVOLVEMENT IN HEREDITARY HEMORRHAGIC TELANGIECTASIA (OSLER WEBER RENDU SYNDROME)

ABSTRACT

The Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT) or Rendu-Osler-Weber syndrome is a vascular dysplasia with dominant autosomal inheritance, featuring mucocutaneous telangiectases and vascular malformations in organs such as the brain, lungs, liver and digestive tract. Its prevalence is calculated in 1-5000/8000.

Arteriovenous and portovenous hepatic fistulas might lead to high output cardiac failure with secondary pulmonary hypertension, portal hypertension and biliary tree ischemia. HHT patients with hepatic involvement may experience upper-right quadrant abdominal pain, ascites or abnormal liver function test. The liver Doppler ultrasound and enhanced multislice angiotomography represent the gold standard for the HHT hepatic assessment. The treatment might be pharmacological or require transplantation in grave cases. The embolization of hepatic fistulas is prescribed for selected and extreme cases, presenting great morbimortality. Bevacizumab seems to be an alternative in the treatment for severe HHT-induced hepatocompromised patients, especially with high output cardiac failure and biliary tree ischemia. Its long-run efficiency and therapeutic scheme have not been assessed yet.

Key words: hereditary hemorrhagic telangiectasia, Osler-Weber-Rendu syndrome, hepatic vascular malformations, liver fistulas, bevacizumab.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2014; 34(3): 96-99.

Se informa el caso de una mujer de 46 años con diagnóstico previo de HHT basado en 4 criterios de Curaçao en seguimiento en nuestra Unidad HHT con compromiso pulmonar, hepático, digestivo y nasal. Había sido internada recientemente en otra institución por un cuadro interpretado como colecistitis aguda, por lo que se le realizó laparoscopia. En la cirugía, su hígado se mostraba

muy aumentado de tamaño, pulsátil, con malformaciones vasculares voluminosas y telangiectasias en su superficie y rodeado de una intrincada red vascular. Su vesícula biliar no parecía enferma por lo cual se decidió no progresar en su exéresis.

Al ingreso en nuestro hospital refería un dolor persistente y refractario a diferentes analgésicos en hipocondrio derecho, acompañado de malestar general, astenia, disnea clase funcional II, episodios febriles intermitentes, pérdida de peso y marcado deterioro funcional. Al examen clínico se la notaba adelgazada, tenía telangiectasias cutaneomucosas en labios, lengua, manos y rostro. Estaba taquicárdica y con signo de Dressler positivo. Se auscultó soplo sistólico

en 4 focos, soplo y frémito hepático con hepatomegalia dolorosa. Tenía anemia ferropénica secundaria a sangrados nasal y digestivo a pesar de frecuentes suministros de hierro intravenoso y transfusiones. El resto del laboratorio mostraba ligera elevación de las transaminasas y de la fosfatasa alcalina 4 veces sobre el valor normal.

El ecocardiograma mostró dilatación de cavidades derechas, arteria pulmonar y biauricular. El volumen minuto se estimó en 8,4 L/min (índice cardíaco 5,7 mL/min/m²). La angiотомografía de abdomen mostró un volumen hepático aumentado (2040 mL) a expensas de múltiples telangiectasias, masas vasculares confluentes, fístulas arteriovenosas y arterioportales. Además se visualizaron áreas de dilatación de la vía biliar intrahepática (Figs. 1 y 2). Se interpretó como insuficiencia cardíaca por alto flujo y episodios de isquemia de la vía biliar debidos a las malformaciones vasculares hepáticas por HHT. La respuesta previa al tratamiento diurético y betabloqueante fue insuficiente, por lo cual se indicó bevacizumab 5 mg/kg cada 15 días durante 3 meses consecutivos. Luego de las primeras dosis se logró la estabilización de los niveles de hemoglobina, la desaparición del dolor, fiebre, fatiga, y mejoría

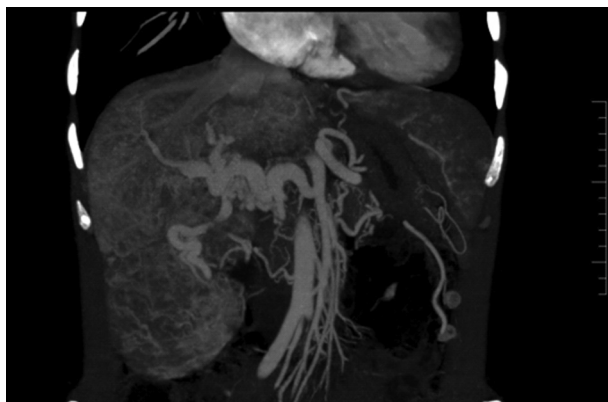


Figura 1. Angiotomografía, cortes coronales abdominales.



Figura 2. Angiotomografía, cortes coronales abdominales.



Figura 3. Angiotomografía abdominal. Las flechas señalan la dilatación de la vía biliar intrahepática con lagos biliares. Se visualizan además múltiples telangiectasias.

de la calidad de vida. Si bien la evaluación ecocardiográfica y la cardiografía por impedancia realizadas luego de finalizado el tratamiento antiangiogénico no mostraron reducción objetiva del índice cardíaco y volumen minuto, luego de 14 meses se observó una significativa mejoría de estos parámetros (VM 6,7 L/min, IC 4,3 mL/min/m²) manteniéndose constante el tratamiento betabloqueante y diurético. Opuestamente, la volumetría hepática y la morfología evaluadas por angiотомografía a los 14 meses mostraron incremento del tamaño (2684 mL) e incremento del área de dilatación del árbol biliar intrahepático. La hemoglobina se mantuvo estable durante el tratamiento antiangiogénico y luego de 3 meses de finalizado, tras lo cual se advirtió su descenso progresivo a causa de sangrado principalmente digestivo.

DISCUSIÓN

La telangiectasia hemorrágica hereditaria o síndrome Rendu-Osler-Weber es un trastorno autosómico dominante caracterizado por telangiectasias y malformaciones arteriovenosas que afectan órganos como los del sistema nervioso central, pulmones, hígado, tubo digestivos y páncreas. Su prevalencia se estima en 1-5000 a 8000 individuos de los cuales se calcula que solo 1 de cada 10 tiene establecido el diagnóstico. Este se determina por criterios clínicos (3 o 4 criterios de Curaçao y/o diagnóstico genético).^{1,2}

Criterios diagnósticos de Curaçao:

- Epistaxis espontánea y recurrente.
- Telangiectasias mucocutáneas en sitios característicos: labios, lengua, manos, etc.
- Historia familiar de primer grado con HHT.
- Malformaciones vasculares en órganos internos (sistema nervioso central, pulmón, hígado, tubo digestivo).

La enfermedad se produce por mutaciones en genes que codifican para componentes del receptor de la superfamilia

del TGF β , el gen de endoglin (ENG) y el gen de la cinasa receptora de activina 1 (ACVRL 1), ocasionando las HHT1 y HHT2, respectivamente. Una tercera variedad llamada HHT-PJ o síndrome de superposición asocia la HHT con la poliposis juvenil debido a mutaciones en el gen de la proteína SMAD 4.

La afección hepática se encuentra hasta en casi el 80% de los casos. Las lesiones hepáticas pueden estar aisladas y ser escasas o afectar severamente la circulación hepática y sistémica. Estas comprenden las telangiectasias, masas vasculares confluyentes, fistulas arteriovenosas, arterioportales y portovenosas, la isquemia de la vía biliar e hiperplasia nodular focal. De todos los pacientes con HHT y hallazgos patológicos hepáticos en los estudios por imágenes, solo el 8% desarrolla complicaciones clínicas, lo cual suele suceder cerca de la 5ª década.^{3,4} Estas son consecuencia de los diferentes *shunts* e incluyen insuficiencia cardíaca por alto flujo con hipertensión pulmonar secundaria, síndrome de hipertensión portal con encefalopatía o sin ella, compromiso isquémico de la vía biliar con episodios de colangitis recurrente y autolimitados que llevan a la esclerosis del árbol biliar. En casos aislados puede producirse una necrosis masiva de la vía biliar conocida como –desintegración hepática–. Las fistulas hepáticas también pueden provocar angina abdominal secundaria a robo de la arteria mesentérica (síndrome de Steal).

La ecografía Doppler con búsqueda de signos típicos y la angiografía contrastada son los métodos de estudio de elección y seguimiento.^{5,6}

En los pacientes sintomáticos, el tratamiento inicial se basa en el manejo de las complicaciones.^{2,4,5} Incluye restricción salina, diuréticos, digoxina y betabloqueantes.⁷ En casos de colangitis se recomienda el agregado de antibióticos y tratamiento de soporte. La afección cardiovascular indicará la gravedad y capacidad de respuesta al tratamiento médico. En caso de refractariedad al tratamiento médico farmacológico se debe considerar el trasplante hepático, hasta el momento considerado el único tratamiento curativo.⁸ La embolización de las fistulas, la hepatectomía parcial o ligadura quirúrgica arterial hepática constituyen una opción de rescate para casos seleccionados y se asocian a una gran morbilidad. El bevacizumab, un anticuerpo monoclonal contra el factor

de crecimiento endotelial vascular (VEGF), se ha asociado a disminución de telangiectasias cutáneas y de las tasas de sangrado nasal y digestivo. En series e informes de casos se ha notado mejoría de los parámetros circulatorios (índice cardíaco y volumen minuto) y reversión de la dilatación isquémica de la vía biliar sin observarse efectos adversos severos.⁹⁻¹¹ A pesar de ello, aún faltan estudios prospectivos aleatorizados que avalen su eficacia y seguridad a largo plazo en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca por alto flujo y cuál es el grupo de pacientes que se beneficiará. Asimismo, la valoración de la respuesta debe estandarizarse ya que los diferentes estudios plantean la monitorización de la respuesta en función de los parámetros ecocardiográficos, los cuales pueden modificarse con la volemia, la frecuencia cardíaca e interobservador.¹² En suma, el tratamiento con bevacizumab en pacientes con afección cardíaca secundaria a enfermedad hepática severa por HHT parece tener un efecto benéfico en un grupo de ellos, en los cuales queda por demostrar el esquema de tratamiento, su real eficacia en el tiempo y seguridad en mayor número de casos.

- Cardiomegalia.
- Hígado aumentado de tamaño con un volumen de 2040 cm³, heterogéneo por trastornos de perfusión, telangiectasias difusas múltiples, masas vasculares confluyentes, fistulas arteriovenosas.
- Venas suprahepáticas, vena cava inferior y aurícula derecha aumentadas de calibre.
- Fistulas arterioportales. Importante desarrollo de circulación a nivel del hilio hepático. Arteria hepática emergiendo de la arteria mesentérica superior, ambas tortuosas y serpinginosas. Areas que impresionan de hipoperfusión e isquemia en segmentos VII, VI y VIII hepáticos
- Vía biliar intrahepática con sectores de dilatación que alternan con áreas de estenosis.
- MAV aisladas en mesenterio. Vasos tortuosos parietales en cuerpo gástrico, en colon descendente y ángulo hepático

Agradecimiento: al Dr. Ezequiel Levy Yeyati por el procesamiento e informe de las imágenes.

Conflictos de interés: El autor declara no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet.* 2000;91(1):66-7.
2. Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary

- hemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet.* 2011;48(2):73-87.
3. Garcia-Tsao G. Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT). *J Hepatol.* 2007;46(3):499-507.
4. Buscarini E, Plauchu H, Garcia Tsao G, et al. Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia:

- consensus recommendations. *Liver Int.* 2006;26(9):1040-6.
5. Buonamico P, Suppressa P, Lenato GM, et al. Liver involvement in a large cohort of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia: echo-color-Doppler vs multislice computed tomography study. *J Hepatol.* 2008;48(5):811-20.

6. Buscarini E, Danesino C, Olivieri C, et al. Doppler ultrasonographic grading of hepatic vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia -- results of extensive screening. *Ultraschall Med.* 2004;25(5):348-55.
7. Zarrabeitia R, Albiñana V, Salcedo M, et al. A review on clinical management and pharmacological therapy on hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT). *Curr Vasc Pharmacol.* 2010;8(4):473-81.
8. Lerut J, Orlando G, Adam R, et al. Liver transplantation for hereditary hemorrhagic telangiectasia: Report of the European liver transplant registry. *Ann Surg.* 2006;244(6):854-64.
9. Kanellopoulou T, Alexopoulou A. Bevacizumab in the treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Expert Opin Biol Ther.* 2013;13(9):1315-23.
10. Dupuis-Girod S, Ginon I, Saurin JC, et al. Bevacizumab in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and severe hepatic vascular malformations and high cardiac output. *JAMA.* 2012;307(9):948-55.
11. Vlachou PA, Colak E, Koculym A, et al. Improvement of ischemic cholangiopathy in three patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia following treatment with bevacizumab. *J Hepatol.* 2013;59(1):186-9.
12. Young LH, Henderson KJ, White RI, et al. Bevacizumab: finding its niche in the treatment of heart failure secondary to liver vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Hepatology.* 2013;58(1):442-5.