

**TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA HEREDITARIA.
PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO
Y ACTUALIZACIÓN BIBLIOGRÁFICA**

***HEREDITARY HEMORRHAGIC TELANGIECTASIA.
CLINICAL CASE REPORT AND LITERATURE UPDATE***

C COMERIO * y C INNOCENTI **

SUMMARY The purpose of this article is to describe a female patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia. The diagnosis was based on Curaçao criteria. This illness is an autosomal dominant and age-dependent vascular disorder, characterized by epistaxis, telangiectasias located in specific sites on the skin, and visceral involvement, including arteriovenous malformations in lung, brain and liver or telangiectasias in the gastrointestinal tract. We also present a review of the literature, including etiopathogenia and treatment aspects.

KEY WORDS: hereditary hemorrhagic telangiectasia, epistaxis, skin.

Rev Argent Dermatol 2009; 90: 166-174.

INTRODUCCIÓN

La telangiectasia hemorrágica hereditaria (THH) o enfermedad de Rendu-Osler-Weber es una enfermedad autosómica dominante, caracterizada por la presencia de múltiples telangiectasias (T) cutáneo-mucosas asociadas a malformaciones arteriovenosas (MAV) viscerales.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 42 años de edad; consulta por presentar múltiples pápulas eritematosas y eritemato-violáceas, algunas máculas, de disposición lineal, asintomáticas, con diámetros variables entre 1 a 5 mm, que fueron apareciendo en la adolescencia y aumentando de tamaño con el transcurso del tiempo. Están ubicadas en la piel de la cara y semimucosa labial (Fig 1). En el dorso de la lengua se observaban lesiones similares aunque de menor tamaño (Fig 2). Antecedentes personales: se destaca la presencia de episodios reiterados de epistaxis (E), que comenzaron aproximadamente junto con las lesiones de piel. Antecedentes heredofamiliares: su madre tenía idénticas alteraciones.

Esta patología fue descrita en 1864 por Sutton. En 1865, Babington publicó una descripción sobre episodios de E, en cinco generaciones de una misma familia. Fue diferenciada de la hemofilia por primera vez por Rendu en 1896. Osler, en 1901, estableció que correspondía a un desorden heredado y notó la afectación visceral. En 1907, Weber realizó otra descripción clínica en una serie de casos. En 1909, Hanes acuñó el término "telangiectasia hemorrágica hereditaria" (THH), pero

* Médico Concurrente Servicio de Dermatología.

** Médica Dermatóloga Servicio de Dermatología.

Servicio de Dermatología.
Hospital "Luis Lagomaggiore".
Área de Dermatología. Departamento de Medicina
Interna. Facultad de Ciencias Médicas.
Universidad Nacional de Cuyo. Mendoza.
e-mail: alicia karolina@yahoo.com

CUADRO I			
Tipo	Locus de mutación	Gen y Producto mutado	OMIM
THH1	9q33-q34.1	Endoglin	#187300
THH2 o THH relacionada a Hipertensión Arterial Pulmonar	12q11-q14	ACVRL1 y ALK1	#600376
THH3	5q31.3-q32	?	%601101
THH4	7p14	?	%610655
Poliposis juvenil asociada a THH	18q21.1	MADH4 y Smad4	#175050

el triple epónimo, enfermedad de Rendu-Osler-Weber, sobrevivió y ganó aceptación universal ¹.

La prevalencia mínima de esta enfermedad se estima en 1 en 10.000 habitantes; la más alta se encuentra en la población afrocaribeña de las Antillas Holandesas, donde alcanza a ser de 1 en 1331 habitantes ².

La THH es una enfermedad de herencia autosómica dominante, edad dependiente, con una penetrancia del 97%. La condición homocigota es, probablemente, letal ³.

TIPOS DE THH: ⁴⁻¹⁰

Existen 5 tipos descriptos de THH. (Cuadro I)

ETIOPATOGENIA

THH está asociada con mutaciones en genes de la vía del factor de crecimiento transformante β (TGF-β). Este factor es un miembro de una superfamilia de proteínas, que regulan la proliferación celular, diferenciación, migración y formación de matriz extracelular. Juega un rol importante en la angiogénesis y el remodelamiento vascular ².

TGF-β ejerce sus efectos biológicos al unirse a complejos heteroméricos, que contienen dos tipos diferentes de quinasas de serina/treonina transmembrana, que se conocen como receptores tipo 1 (RI) y tipo 2 (RII). Hay descriptos siete tipos de RI y cinco tipos de RII en vertebrados. Cada miembro de la superfamilia del TGF-β se une característica-

mente a un RI y RII. Luego que TGF-β se une a RII, recluta a RI, se forma el complejo TGF-β / RII/RI, donde RII fosforila residuos de serina/treonina de RI y lo activa. El RI activado fosforila a miembros de las R-Smad (proteínas reguladas por el receptor). Entonces, las R-Smad (Smad1, 2, 3, 5, 8) activadas se unen a un mediador común, Co-Smad (Smad4) y el complejo R-Smad/Co-Smad se trasloca al núcleo, donde interactúa con factores de transcripción controlando la expresión de genes. Otras dos proteínas de la familia Smad, Smad6 y 7 conocidas como I-Smad (inhibitorias), controlan la señalización de la vía del TGF-β, previenen la fosforilación de R-Smad por competencia entre éstas y RI; o a través del reclutamiento de ubiquitina ligasas al receptor activado, llevando a su degradación proteosomal; o mediante reclutamiento de fosfatasa que inactivan a RI. Son RI, ALK-1, 2, 3, 4, 5 y 6 ² (Gráfico I).

En la mayoría de las células TGF-β actúa a través de ALK-5 y Smad2/3, mientras que en las células endoteliales lo hace a través de ALK-1 y Smad1/5/8. Endoglin (ENG) y ALK-1 son receptores endoteliales específicos esenciales para la función del vaso. ENG es una glicoproteína transmembrana accesoria que interactúa con múltiples complejos de receptores ya unidos a TGF-β.

El sistema de TGF-β en el endotelio se caracteriza por la coexistencia de dos tipos de RI: ALK-1 y ALK-5 y provoca a través de ellos dos respuestas celulares contrapuestas, que corresponden a las dos fases de la angiogéne-



Fig 1: lesiones eritematosas, eritemato-violáceas de aspecto maculoso, ubicadas en la cara y semimucosa labial, de diámetros variables.



Fig 2: se observan lesiones similares en el dorso de la lengua, de menor tamaño.

sis: activación y quiescencia. Además la actividad quinasa de ALK-5 es esencial para una activación apropiada de ALK-1¹¹ (Gráfico II).

ALK-1 regula los niveles de ENG, a través de la transcripción de genes promotores de ENG. Esto explicaría porque, ENG se encuentra disminuido en los pacientes con THH2, sin tener mutaciones en el gen que la codifica.

Las mutaciones de ENG o ALK-1 permitirían un mayor funcionamiento de la vía de

TGF- β / ALK-5, llevando a la detención de la división celular incompatible con el proceso de angiogénesis, pero esto no ocurre. La vía de TGF- β / ALK-5 está reducida significativamente como respuesta de adaptación celular, para compensar la disminución de ALK-1/ENG en el endotelio.

Una consecuencia directa del déficit en la vía ALK-1/TGF- β es la disminución de la capacidad de migración celular, para formar

GRAFICO I

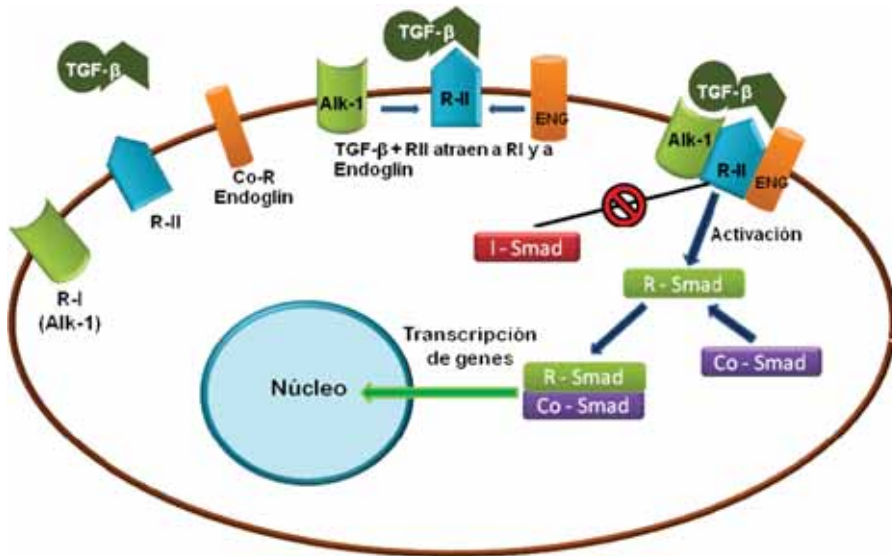
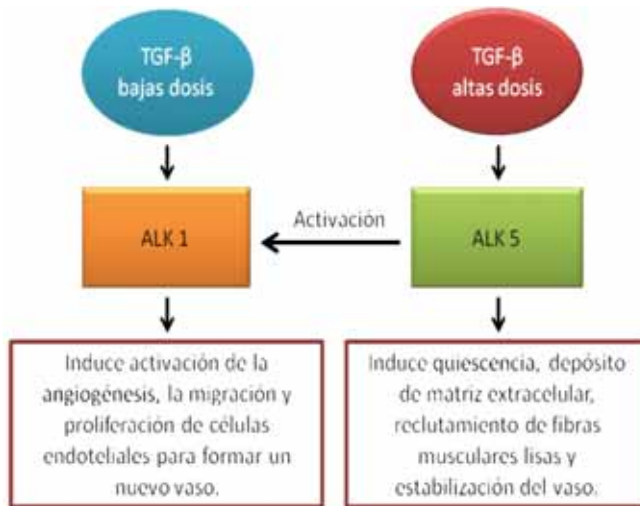


GRAFICO II



estructuras tubulares típicas en el proceso de neoformación vascular; esto modifica la organización de la red capilar. Otra es la alteración del citoesqueleto, por cambios en la polimerización de los filamentos de actina que lo conforman. Todo esto predispone a la destrucción de las células endoteliales de pequeños

vasos, cuando son sometidos a diferentes tipos de estrés, como por ejemplo, cambios de la presión arterial, lo que conduce a la hemorragia y angiogénesis anormal ¹¹.

El modelo de haploinsuficiencia explicaría lo que sucede en la THH, porque la mayoría de las mutaciones llevan a la formación de

proteínas inestables, que no alcanzan la superficie de la membrana. Por consiguiente, la cantidad de moléculas de ENG o ALK-1 funcionales, se encontrarían por debajo de los niveles necesarios para el endotelio.

Se utilizan células endoteliales de la vena umbilical humana de recién nacidos, de familias con THH para detectar la expresión de ENG, la que ya se encuentra disminuida desde el nacimiento, en quienes presentan la mutación para este gen. El dosaje de ENG también se realiza en monocitos de sangre periférica, donde esta proteína normalmente aumenta durante la activación de estas células; este fenómeno está disminuido y es edad dependiente en los pacientes con THH1.

El diagnóstico por secuenciación de ADN no es considerado aún dentro de los criterios diagnósticos, aunque podría serlo en el futuro.

CLÍNICA

La piel y las superficies mucosas presentan múltiples T, más frecuentes en la cara, lóbulos de las orejas, labios, lengua, lecho ungueal, dedos y mucosa nasal³. También, en el paladar, las conjuntivas, la nariz y los pómulos, a diferencia del cuadro de las T esenciales. Las lesiones cutáneas aumentan en tamaño y cantidad con la edad y sangran fácilmente¹².

La característica clínica más importante de la enfermedad es el sangrado de las mucosas. La E es la forma de sangrado más frecuente, seguida de hemorragias gastrointestinales, genitourinarias, pulmonares e intracerebrales. La hemorragia intraocular es rara¹³.

Las E suelen ser espontáneas, nocturnas y recurrentes, y son, en general, la forma de presentación de la THH¹² cuya frecuencia y gravedad aumentan con la edad³. Aproximadamente un tercio de los pacientes tienen sangrados leves, una proporción similar moderados, que requieren asistencia médica y los restantes presentan hemorragias incoercibles, que necesitan hospitalización y transfusiones sanguíneas¹². La E proviene de pequeñas T nasales, las cuales pueden desarrollarse antes que las lesiones cutáneas sean detectables.

La THH es el trastorno que más frecuentemente se asocia a MAV pulmonares (PMAV) en niños y adultos. Se detectan por la aparición de hemoptisis, disminución de la capacidad de ejercicio, dolor torácico o la auscultación de un soplo al final de la inspiración. La mayoría de las veces están relacionadas con manifestaciones del shunt de derecha a izquierda como: disnea de esfuerzo, cianosis o hipocratismo digital, o con manifestaciones neurológicas, tales como accidentes isquémicos transitorios, constituidos o absceso cerebral. El 70% de las PMAV se localizan en las bases pulmonares. Otra complicación incluye el hemotórax, potencialmente mortal. Debido a sus complicaciones, todas las PMAV deben ser tratadas, incluso las que son asintomáticas. No se ha establecido aún, cuál es el mejor método de diagnóstico para éstas¹⁴.

La pérdida de sangre a través de las MAV del tubo digestivo, ocurre generalmente alrededor de los 55 años. En la mitad de los pacientes, el punto de sangrado se encuentra en el estómago o en el duodeno; sólo en el 10% de los pacientes con THH lo hacen en el colon.

La prevalencia de compromiso hepático, resulta principalmente de cortocircuitos entre la arteria y venas hepáticas. Un gran cortocircuito de izquierda a derecha, puede resultar en una insuficiencia cardíaca de alto flujo. Los cortocircuitos secundarios a malformaciones entre la vena porta y la vena hepática, pueden producir encefalopatía hepática luego de un sangrado en el tracto gastrointestinal. MAV entre la arteria hepática y la vena porta, en algunos casos producen hipertensión portal con várices esofágicas. No se ha reportado sangrado de MAV hepáticas (HMAV). Debe sospecharse la presencia de una HMAV en pacientes con hepatomegalia o con un soplo en el hígado. La TAC y la ecografía Doppler color son métodos sensibles para la detección de éstas, también puede utilizarse la angiografía. En el laboratorio pueden pesquisar aumentos discretos en los niveles de gamma glutamil transpeptidasa y fosfatasa alcalina¹⁵.

En el SNC, los pacientes pueden presentar diversos patrones de malformaciones: T y angiomas cavernosos, MAV cerebrales (CMAV) y aneurismas. Las manifestaciones

neurológicas pueden presentarse a cualquier edad, con una máxima incidencia entre la tercera y cuarta décadas de la vida ¹². Estas manifestaciones pueden ser el resultado de PMAV, que producen complicaciones de origen isquémico o séptico, de CMAV o MAV de la médula espinal y de encefalopatía portosistémica ³. Las manifestaciones clínicas neurológicas incluyen déficits sensitivos y motores, generalmente transitorios y recurrentes, cefalea, síncope, diplopía, vértigo, alteraciones visuales y auditivas, disartria, convulsiones focales o generalizadas y parestesias. La mayoría de estos síntomas son secundarios a hipoxemia y en ocasiones a hiperviscosidad por policitemia. Los microémbolos sépticos, que pasan el filtro de los capilares pulmonares a través de las PMAV pueden producir encefalitis bacterianas, meningitis o abscesos. Los abscesos cerebrales, generalmente únicos, son la complicación séptica más frecuente de la THH. Las T meníngeas o cerebrales se han asociado a hemorragias subaracnoideas, intracerebrales e intraventriculares, hidrocefalia progresiva y disfunción cerebelar. El curso natural de las CMAV y el riesgo de sangrado de pacientes con THH es desconocido. La RMN es el método más sensible para detectar T, CMAV y angiomas cavernosos que la angiografía o TAC ¹⁶.

Las MAV oculares son telangiectasias en la conjuntiva parpebral, conjuntiva ocular, retina y mácula. Pueden presentarse lágrimas de sangre y hemorragias de la conjuntiva, hemorragias en la retina con pérdida de la agudeza visual, hemorragia del cristalino como glaucoma secundario.

GRÁFICO DE CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Criterios de Curaçao, establecidos por el Consejo Científico Asesor de la Fundación Internacional de THH. (Gráfico III)

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

Se sugiere realizar: radiografía de tórax, ecocardiograma, exámenes de sangre, gasometrías arteriales, endoscopia, angiografía

pulmonar y hepática, RMN de cerebro y de abdomen, fibrocolonoscopia y capilaroscopia ¹⁷.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

El principal a considerar es el síndrome de CREST (Calcinosis, fenómeno de Raynaud, disfunción motora Esofágica, eSclerodactilia, Telangiectasias). Este cuadro ocasionalmente puede ser familiar y presentarse con abundantes T cutáneas y mucosas, morfológicamente indistinguibles de la THH.

El contexto clínico y la presencia de anticuerpos anticentrómero positivos permiten diferenciar ambos cuadros ¹².

También entran en consideración patologías con estricta autonomía dermatológica como la Telangiectasia hereditaria benigna y las Telangiectasias esenciales, entre otras.

PRONÓSTICO

Pese a que los pacientes con THH se ven afectados por sangrados recurrentes y otras complicaciones, un tratamiento adecuado debe lograr que ellos tengan una calidad de vida aceptable y una expectativa de vida similar a la de la población general.

TRATAMIENTO

Diversos estudios sugieren que menos de un 10% de los pacientes afectados muere por complicaciones atribuibles al tratamiento.

Se recomienda administrar suplementos de hierro y ácido fólico por el déficit secundario a los sangrados y en algunos casos se puede requerir de transfusiones de sangre.

Los sangrados severos provenientes de T intestinales y nasales, pueden ser tratados con terapias combinadas de estrógenos y progesterona (etinilestradiol 0,05 mg y noretisterona 1 mg por día), disminuyendo la necesidad de transfusión hasta varios meses después del tratamiento ¹⁸.

Los pacientes con THH deben ser advertidos sobre los riesgos del consumo de ácido

GRAFICO III

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS (Curaçao):
Fundación THH (Scientific Advisory Board of the HHT International Foundation)

- Epistaxis espontánea recurrente (90%)
- Telangiectasias cutáneas o mucosas múltiples en localizaciones típicas (dedos, labios, cavidad oral, nariz, lechos subungueales) (89%)
- Lesiones viscerales :
 - Telangiectasias gastrointestinales (40%)
 - MAV pulmonares (30%)
 - MAV hepáticas (30%)
 - MAV cerebrales (5 a 11%)
 - MAV medulares
- Historia familiar, con un pariente de primer grado con THH

Certeza: 3 o 4 criterios. Probable: 2 criterios. Improbable: 1 criterio, seguimiento de los hijos de pacientes diagnosticados.

acetil-salicílico y otros fármacos que alteren la hemostasia.

Generalmente las lesiones cutáneas no requieren tratamiento. Cuando sea necesario por motivos estéticos o por sangrado recurrente, pueden ser tratadas con láser.

Las E frecuentes o abundantes se pueden tratar con electrocauterización o con cirugía láser (Nd-YAG láser). En el 94 % de los pacientes, tras el tratamiento con este tipo de láser, se alcanzó una reducción de la frecuencia y de la intensidad de las hemorragias¹⁹. No está claro el rol de la embolización de los vasos fuentes de estos pacientes en la disminución de la severidad de la E. Se ha demostrado que con el uso de N-acetilcisteína a dosis de 600mg tres veces por día por 12 semanas, si bien las E nocturnas no se modifican mejora la calidad de vida de los pacientes²⁰.

Las lesiones hemorrágicas dolorosas y/o recurrentes de la lengua han sido tratadas exitosamente mediante resección quirúrgica.

La THH no constituye una contraindicación para los tratamientos dentales o periodontales. Algunos autores refieren que la esclerosis de las T gingivales, puede evitar un sangrado profuso durante un procedimiento o cirugía dental o bien durante el aseo bucal.

La terapia de elección para las PMAV es la embolización de los vasos fuentes con balo-

nes o coils. La complicación más importante de este tratamiento es el infarto pulmonar, cuando se ocluyen las principales ramas de la arteria pulmonar. Cuando la anatomía local de las MAV y sus vasos fuentes impiden la embolización completa de la lesión, puede requerirse su resección.

En algunos pacientes se ha realizado embolización o ligadura de la arteria hepática. Aunque este procedimiento disminuye los síntomas de falla cardíaca o de secuestro esplénico, puede producir necrosis hepática, biliar o ambas, por lo que debería ser usado cuidadosamente y sólo en circunstancias especiales. Algunos pacientes pueden requerir trasplante hepático.

Es controvertido el hecho si las CMAV en pacientes asintomáticos deben ser tratadas. No hay estudios disponibles que comparen el manejo conservador versus el tratamiento quirúrgico. La decisión de intervenir a un paciente debe tomarse, de acuerdo a los riesgos del sangrado y los propios de la intervención. Las diferentes modalidades de tratamiento incluyen la cirugía y la embolización, las que pueden usarse separadas o combinadas.

Los pacientes deben recibir además consejo genético y debe advertírseles sobre la historia natural y las consecuencias de esta condición.

Los pacientes con THH tienen concentraciones plasmáticas elevadas de factor de crecimiento endotelial vascular VEGF. Bose y col describieron mejora de un paciente tratado con el anticuerpo anti- VEGF, bevacizumab ²¹. Este anticuerpo ha sido utilizado con buenos resultados en el tratamiento de la epistaxis ²².

COMPLICACIONES

Las más frecuentes son: hemorragia interna, insuficiencia cardíaca, dificultad respiratoria e hipertensión pulmonar.

RESUMEN

El propósito de este artículo es presentar un caso clínico de una paciente, con telangiectasia hemorrágica hereditaria. El diagnóstico se basó en los criterios diagnósticos Curaçao. Esta enfermedad es autosómica dominante, edad dependiente y se caracteriza por epistaxis, telangiectasias localizadas en sitios específicos de la piel con compromiso visceral, que incluye malformaciones arteriovenosas en pulmón, sistema nervioso y telangiectasias en el tracto gastrointestinal. Presentamos, asimismo, una revisión de la bibliografía de esta patología.

PALABRAS CLAVE

Telangiectasia hemorrágica hereditaria, epistaxis, piel.

REFERENCIAS

- 1) Fuchizaki U, Miyamori H, Kitagawa S y col. Hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber disease). Lancet 2003; 362:1490-1494.
- 2) Abdalla SA y Letarte M. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: current views on genetics and mechanisms of disease. J Med Genet 2006; 43: 97-110.
- 3) Haitjema T, Westerman C, Overtoom T y col. Hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu Disease): new

DermoTherap®

Tecnología en equipos para medicina estética

Gun

Diamond Tip

Nuevo Meso Roller

RadioFreq

IPL

Avda. Elcano 3030 - C1426EJO
 Ciudad Autónoma de Buenos Aires
 República Argentina
 Tel.: (54-11) 4556-1570 / 4553-1962
 www.dermotherap.com
 E-mail: info@dermotherap.com

- insights in pathogenesis, complications, and treatment. *Arch Intern Med* 1996; 156: 714-719.
- 4) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=187300>
 - 5) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=600376>
 - 6) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=601101>
 - 7) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=610655>
 - 8) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=175050>
 - 9) Cole SG, Begbie ME, Wallace GMF y col. A new locus for hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT3) maps to chromosome 5. *J Med Genet* 2005; 42: 577-582.
 - 10) Bayrak-Toydemir P, McDonald J, Akarsu N y col. A fourth locus for hereditary hemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 7. *Am J Med Genet* 2006; 140A: 2155-2162.
 - 11) Fernández-L A, Sanz-Rodríguez F, Blanco F y col. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia, a Vascular Dysplasia Affecting the TGF- β Signaling Pathway. *Clin Med Res* 2006; 4 (1): 66-78.
 - 12) Peery WH. Clinical spectrum of hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu disease). *Am J Med* 1987; 82: 989-997.
 - 13) Horn G, Rabb MF y Lewicky AO. Retinal telangiectasias of the macula: a review and differential diagnosis. *Int Ophthalmol Clin* 1981; 21: 139-155.
 - 14) Haitjema T, Disch F, Overtoom TC y col. Screening of family members of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Med* 1995; 99: 519-524.
 - 15) Brakensiek K, Frye-Boukhriss H, Malzer M y col. Detection of a significant association between mutations in the ACVRL1 gene and hepatic involvement in German patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Clin Genet* 2008; 74: 171-177.
 - 16) Fulbright RK, Chaloupka JC, Putman C y col. MR of hereditary hemorrhagic telangiectasia: prevalence and spectrum of cerebrovascular malformations. *Am J Neuroradiol* 1998; 19: 477-484.
 - 17) Mohler ER 3rd, Doraiswamy V, Sibley A y col. Transillumination of the fingers for vascular anomalies: a novel method for evaluating hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Genet Med*. 2009 May; 11 (5): 356-358.
 - 18) Grand' Maison A. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *CMAJ* 2009; 180 (8): 833-835.
 - 19) Cerra Pohl A, Werner JA y Folz BJ. Exploración multiorgánica de los pacientes con telangiectasia hemorrágica hereditaria (enfermedad de Osler). *Acta Otorrinolaringol Esp* 2008; 59: 463-468.
 - 20) de Gussem EM, Snijder RJ, Disch FJ y col. The effect of N-acetylcysteine on epistaxis and quality of life in patients with HHT: a pilot study. *Rhinology* 2009; 47 (1):85-88.
 - 21) Bose P, Holter JL y Selby GB. Bevacizumab in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2009; 360 (20): 2143-2144.
 - 22) Simonds J, Miller F, Mandel J y Davidson TM. The effect of bevacizumab (Avastin) treatment on epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope* 2009; 119 (5): 988-992.