

Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria: presentación de caso clínico y revisión de la literatura

Héctor Jairo Umaña Giraldo

Médico Internista. Docente Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira

Daniel Jaramillo Arroyave

Médico Interno. Programa de Medicina, Universidad Tecnológica de Pereira

Resumen

Se presenta el caso de una paciente de 47 años de edad quien a lo largo de su vida ha presentado episodios recurrentes de epistaxis, además de lesiones telangiectásicas en lengua y en piel. Resalta el antecedente familiar de madre, abuela y tío materno con igual sintomatología.

La Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria ó Síndrome de Rendu-Osler-Weber, considerada anteriormente una causa rara de hemorragia y anemia ferropénica, se presenta en la consulta de Medicina Interna con una frecuencia mayor de la esperada, razón por la cual es necesaria la sensibilización del cuerpo médico frente a su existencia, curso y complicaciones.

Palabras clave: Telangiectasia hemorrágica hereditaria, malformación arteriovenosa, hemorragia, endoglin, ALK 1, TGF B.

Recibido para publicación: 29-06-2007

Aceptado para publicación: 30-10-2007

Presentación del caso clínico

Paciente de sexo femenino de 47 años de edad, con antecedentes de epistaxis recurrentes, no asociadas a traumatismos, desde los 7 años de edad; con remisión de los cuadros en la adolescencia y adultez temprana con posterior reagudización de los mismos a los 38 años de edad.

Antecedentes personales: G₂P₂A₀M₀; negativo para patologías; a nivel quirúrgico Histerectomía por miomatosis, Colectectomía, y cauterización mucosa nasal por epistaxis; y negativo para Tóxico-Alérgicos.

Antecedentes familiares: Madre, abuela y tío materno con cuadros de epistaxis recurrentes y lesiones violáceas en manos, pies y lengua. Hijo menor de 18 años con cuadro de epistaxis profusa de difícil control a los 14 años, actualmente asintomático.

Historia social: Mujer casada, con 2 hijos, vive en el municipio de Dosquebradas, vivienda con todos los servicios públicos, es Auxiliar contable y tiene un perro.

Revisión por sistemas: Sangrado fácil y abundante por nariz desde los 7

años de edad. Lesiones violáceas en bordes de la lengua desde los 38 años. Lesiones violáceas en manos y pies, principalmente en pulpejos de los dedos después de los 40 años.

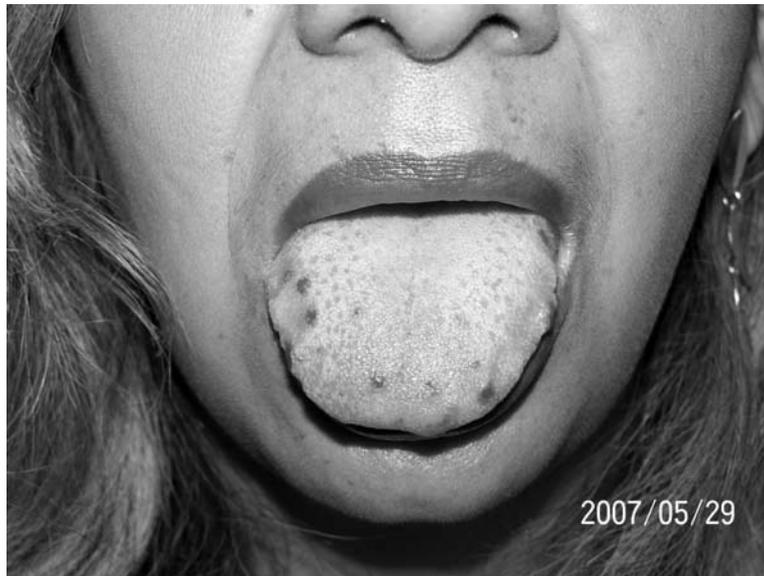
Exámen Físico: Paciente conciente, orientada, hidratada. TA: 130/80 mmHg. FC: 82

FR: 16. La evaluación Cardiopulmonar fue normal, al igual que la neurológica, la del abdomen y la osteoartromuscular. A nivel ORL presentaba lesiones telangiectásicas en lengua, no sangrantes (figuras 1 y 2). No se alcanzó a visualizar lesiones a la rinoscopia, y no presentaba sangrado nasal en la actualidad.

Figura 1. Lesiones telangiectásicas en lengua



Figura 2. Lesiones telangiectásicas en lengua.



A nivel de piel, presenta lesiones telangiectásicas en pulpejos de los dedos de las manos y en los pies (figuras 3 y 4).

Figura 3. Lesiones telangiectásicas en pulpejos de la mano.



Figura 4. Lesiones telangiectásicas en pulpejos de la mano.



Exámenes paraclínicos: Cuadro hemático: Leucocitos 4600, Neutrófilos 62%, Linfocitos 30%, Eosinófilos 5%, Monocitos 2%, Basófilos 1%, Hemoglobina 8.7 gr/dl, Hematocrito 26.1%, VCM 78, RDW 16.1%, Plaquetas 243000, VSG 16 mm/h, PCR1. **Rayos X de Tórax:** normales. **Tomografía axial computadorizada de abdomen:** normal
Diagnóstico: Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (Síndrome de Rendu - Osler - Weber).

Introducción

La Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (THH) ó Síndrome de Rendu-Osler-Weber es un desorden autosómico dominante caracterizado principalmente por epistaxis, telangiectasias muco cutáneas, gastrointestinales y displasia vascular multiorgánica (1 - 4). Tiene una amplia distribución geográfica y racial; dentro de la práctica clínica es más frecuente de lo que se piensa. Los estudios poblacionales de THH muestran una prevalencia promedio de 1 por cada 10000, existiendo zonas en donde 1 de cada 1331 habitantes presenta la patología, como es el caso de la población afro caribeña de las Antillas Holandesas y otras en donde 1 de cada 39216 la tiene, como se observa en la población del norte de Inglaterra (1, 2).

Fisiopatología y mecanismos moleculares

Las manifestaciones clínicas de la THH se deben primordialmente a las anomalías que presenta la estructura vascular. Existen dilataciones focales de las vénulas poscapilares, además de distorsión en su estructura, con capas excesivas de músculo liso sin fibras elásticas lo que permite que se extiendan a lo largo de la dermis y que frecuentemente se conecten de manera directa con arteriolas formando telangiectasias mixtas. Generalmente existe un infiltrado mononuclear perivascular dentro de la evolución de este proceso. El otro tipo de lesión encontrado son las malformaciones arteriovenosas, de predominio en bases pulmonares, sistema nervioso central e hígado, secundarias a conexiones de vasos venosos y arteriales de mayor calibre.

Desde el punto de vista molecular y genético la THH es un desorden heterogéneo, asociado a mutaciones en los genes implicados en la mediación de los efectos del TGF- β (Factor transformador del crecimiento B) en las células endoteliales. Las mutaciones en los genes de la Endoglin (9q33-q34.1) y ALK-1 (12q11-14), clasifican actualmente a la THH en tipo 1 y tipo 2 respectivamente; estas alteraciones se dan por el mecanismo de haploinsuficiencia que significa una falta de proteína suficiente para un normal funcionamiento de la célula. Tanto la Endoglin como la ALK-1 son glicoproteínas integrales de la membrana de las células endoteliales, permitiendo una correcta interacción con el TGF- β , que juega un papel crucial en la modulación de procesos críticos endoteliales como la migración, proliferación, adhesión, composición y organización de la matriz extracelular. La perturbación de uno ó más de estos procesos desencadena displasia vascular.

Al ser una enfermedad de transmisión autosómica dominante, el riesgo de que se herede en los hijos de los pacientes es del 50% (3 - 5).

Manifestaciones clínicas

Nariz: Epistaxis espontánea y recurrente a partir de las telangiectasias ubicadas en la mucosa nasal; es la manifestación clínica más común de la THH. Puede aparecer desde la niñez, pero su característica principal es que empeora a medida que el paciente envejece.

Piel: La manifestación principal son las telangiectasias. Estas a diferencia de la púrpura palpable pueden tornarse blancas a la digito presión. Aparecen luego de la epistaxis y son características de los pacientes mayores de 40 años. Los sitios donde se encuentran son labios, lengua, paladar, conjuntiva, manos, pulpejos de los dedos, pies, cara, tronco, brazos y lecho ungueal; generalmente no sangran (figuras 5 y 6).

Pulmón: Las manifestaciones son secundarias a las malformaciones arteriovenosas. Alrededor del 60% de los pacientes con malformaciones arteriovenosas pulmonares tienen THH; mientras que aproximadamente del 5-15% de los pacientes con THH tienen malformaciones arteriovenosas (1, 6). Estas malformaciones desencadenan un shunt de derecha-izquierda que puede producir disnea, fatiga, cianosis, policitemia, hemoptisis.

Cerebro: Cefalea tipo migraña, accidente isquémico transitorio, ACV, hemorragia intracerebral, hemorragia subaracnoidea, convulsiones, son todas posibles manifestaciones de la THH; siendo más frecuentes en pacientes con malformaciones arteriovenosas pulmonares, con shunt de derecha-izquierda y que presentan una posibilidad mayor de liberar émbolos sépticos y blandos a la circulación cerebral. Las malformaciones arteriovenosas cerebrales afectan al 10% de los pacientes con THH (2).

Figura 5. Lesiones telangiectásicas en lengua.



Figura 6. Lesiones telangiectásicas en pulpejos de las manos.



Gastrointestinal: El sangrado digestivo es más prevalente en personas mayores de 60 años y puede ser secundario tanto a telangiectasias de todo el tracto digestivo como a malformaciones arteriovenosas.

Hematológico: Secundario a la presencia del sangrado; estos pacientes desarrollan característicamente anemia ferropénica.

Diagnóstico

El diagnóstico de la THH se realiza con base a los Criterios de Curaçao del año 2000 (7):

- "Definitivo" si tres criterios están presentes
- "Posible" ó "Sospecha" si dos criterios están presentes
- "Poco Probable" si menos de dos criterios están presentes.

Criterios:

1. Epistaxis: Sangrado nasal espontáneo y recurrente.
2. Telangiectasia Múltiple en los sitios característicos:
 - Labios
 - Cavidad oral
 - Dedos
 - Nariz
3. Lesiones Viscerales como:
 - Telangiectasia gastrointestinal (con o sin sangrado)
 - Malformación Arteriovenosa (MAV) Pulmonar
 - MAV Cerebral
 - MAV Hepática
 - MAV Espinal
4. Historia de familiar de un pariente en primer grado con THH según estos criterios.

Manejo

1) Screening

Aunque en la actualidad no existe consenso en cuanto a quienes se les debe realizar screening en busca de malformaciones arteriovenosas, si se sabe que las personas con THH y antecedentes de malformaciones arteriovenosas pulmonares, hepáticas y cerebrales en familiares de primer grado, tienen mayor riesgo de presentar esta anomalía. Estos pacientes pueden ser evaluados desde la niñez con Tomografía Axial Computarizada toracoabdominal y Resonancia Nuclear Magnética cerebral, con el fin de descartar la presencia de las mismas, sin importar que la persona se encuentre asintomática (1, 2, 4, 6,7).

2) Terapia farmacológica

En el caso de un sangrado nasal ó digestivo agudo, este debe ser manejado sintomáticamente buscando la estabilidad hemodinámica y la detención de la hemorragia.

Para el manejo crónico, se utiliza la terapia con sulfato ferroso para el control del cuadro anémico y aún continúa la controversia respecto a la utilidad de la terapia hormonal con estrógenos y progestágenos para el control de los pacientes con THH, ya que no existen en la literatura estudios clínicos randomizados controlados que demuestren la verdadera efectividad de estos. Lo mismo sucede con otro tipo de fármacos como es el caso del Ácido Tranexámico y otros antifibrinolíticos (1, 2, 4, 7).

3) Terapia no farmacológica

Igualmente se reporta en la literatura la utilización de diferentes medidas no farmacológicas para evitar las hemorragias (principalmente la epistaxis) como es el caso de la utilización de terapia con láser, cauterización, dermatoplastia septal, cierre septal, ligadura arterial, embolización; pero ninguno de estos tratamientos tiene estudios controlados que certifiquen su eficacia y seguridad (1, 2, 7).

4) Profilaxis antimicrobiana

Ya que los pacientes con malformaciones arteriovenosas pulmonares presentan una tendencia aumentada de embolización séptica hacia la circulación cerebral, se recomienda la profilaxis antimicrobiana antes de ser sometidos a procedimientos odontológicos o quirúrgicos y así prevenir la aparición de abscesos cerebrales. La recomendación de la Sociedad Británica para Terapia Antimicrobiana es: adultos, Amoxicilina 3 gr. por vía oral dosis única una hora antes del procedimiento; niños menores de 5 años, un cuarto de la dosis de los adultos; niños entre los 5 y los 10 años, la mitad de la dosis de los adultos (2).

Conclusión

La telangiectasia hemorrágica hereditaria es una causa relativamente frecuente de epistaxis y anemia ferropénica secundaria. Igualmente debe sospecharse en todo paciente joven con hemorragias gastrointestinales, pulmonares y cerebrales a repetición y antecedentes familiares de cuadros similares. El manejo de estos pacientes es multidisciplinario, jugando un papel importante la consejería genética para aclararle al individuo las consecuencias de esta patología y la evolución de la misma.

Referencias bibliográficas

1. Guttmacher Alan, Marchuck Douglas, White Robert Jr. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Eng J Med* 1995; 333:918-24.
2. Begbie ME, Wallace GMF, Shovlin CL. Hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): a view from the 21st century. *Postgrad Med J* 2003; 79:18-24.
3. Rius C, Smith JD, Almendro N, Langa C, Botella LM, Marchuk DA, Vary CPH, Bernabéu C. Cloning of the promoter region of human Endoglin, the target gene for Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Type 1. *Blood* 1998; 92: 4677-4690.
4. Ragsdale JA. Hereditary hemorrhagic Telangiectasia: from epistaxis to life-threatening GI bleeding. *Gastroenterology nursing* 2007; 30(4): 293-299.
5. Yi Gu, Peng Jin, Long Zhang, Xingang Zhao, Xia Gao, Yuanheng Ning, et al. Functional analysis of mutations in the kinase domain of the TGF-B receptor ALK1 reveals different mechanisms for induction of hereditary hemorrhagic Telangiectasia. *Blood*. 2006; 107: 1951-1954.
6. Cottin Vincent et al. Pulmonary Arteriovenous Malformations in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: A series of 126 patients. *Medicine* 2007; 86:1-17.
7. Shovlin CL, Guttmatcher AE, Buscarini E. et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet* 2000; 91:66-7