

REPORTE DE CASOS

Una Presentación Inusual de Compromiso Hepático en Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria: Enfermedad Biliar

Jorge Casas*€, Omar Castañeda*€, Paul Prezza€, Manuel Castillo€, Lucía Llosa*€

RESUMEN

Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria es un desorden autosómico dominante subreconocido y relativamente común caracterizado por lesiones angiodisplásicas que afectan múltiples órganos, entre ellos el hígado. Reportamos el caso de una mujer de 76 años de edad con historia de dolor en el tercio inferior del hemitórax derecho, presencia de tenues telangiectasias en pulpejos de dedos de manos, labios y lengua además de dolor a la palpación del hipocondrio derecho; la ecografía abdominal inicial de esta paciente fue compatible con dilatación de la vía biliar intrahepática. La paciente cumple el criterio diagnóstico de Curacao para Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria. La presencia de malformaciones arteriovenosas en hígado fue confirmada por ECO-DOPPLER y Tomografía Espiral Multicorte.

PALABRAS CLAVES: Telangiectasia-Hemorrágica-Hereditaria [TODO]; Enfermedad Biliar [TODO]; Tomografía Computada; ECO-DOPPLER [TODO]; Malformaciones Arteriovenosas.

Rev. Gastroenterol. Perú; 2009; 29-3: 266-271

SUMMARY

Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia is a relatively common, under-recognized autosomal dominant disorder characterized by angiodysplastic lesions that affect multiple organs, like liver. This is a case of a 76 years old woman with history of pain in the lower third of right hemithorax, presence of tiny telangiectases in fingers, lips and tongue, in addition to pain on palpation of right hypochondrium; the initial abdominal ultrasound assessment showed biliary intrahepatic dilation. Patient meets The Diagnostic Criteria of Curacao for Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. The presence of liver arteriovenous malformations was confirmed by DOPPLER-ECHO and CT scan.

KEY WORDS: Hereditary-Hemorrhagic-Telangiectasia [ALL]; Biliary Disease [ALL]; CT scan; Doppler-ECHO [ALL]; Arteriovenous Malformations.

* Departamento de Medicina Interna. Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Lima-Perú.
€ Universidad Peruana Cayetano Heredia.

INTRODUCCIÓN

Telangiectasia hemorrágica hereditaria (HHT), también llamada Síndrome de Osler Weber Rendu, es un desorden autosómico dominante sub reconocido y relativamente común que se caracteriza por lesiones angiodisplásicas (telangiectasias y malformaciones arteriovenosas) que afectan múltiples órganos^[1, 2, 3, 4]. Afecta todos los grupos raciales y étnicos ocurriendo con una incidencia estimada de 1-2/100,000, una prevalencia de 10-20/100,000 y una penetrancia clínica de 97%^[4, 5]. En nuestro país no se cuenta con estudios sobre la prevalencia de esta enfermedad. Con los nuevos programas de screening, se ha estimado que el 30% de los pacientes con HHT presentan compromiso pulmonar^[6, 7, 8], 30% compromiso hepático^[9], y 10-20% compromiso cerebral^[8, 10]. El diagnóstico de esta enfermedad se realiza en base a los criterios de Curacao (Tabla I)^[11].

Tabla I. Criterios de Curacao

El diagnóstico de HHT es:	
• Definitivo	Si 3 criterios están presentes
• Posible o Sospechado	Si 2 criterios están presentes
• Poco Probable	Si menos de 2 criterios están presentes
Criterios	
1. Epistaxis	Sangrado nasal recurrente y espontáneo
2. Telangiectasias	Múltiples, en sitios característicos: <ul style="list-style-type: none"> - Labios - Cavidad Oral - Dedos - Nariz
3. Lesiones Viscerales	Tal como: <ul style="list-style-type: none"> - Telangiectasia gastrointestinal (con o sin sangrado) - MAV Pulmonar - MAV Hepática - MAV Cerebral - MAV Espinal
4. Historia Familiar	Un familiar de primer grado con HHT de acuerdo a estos criterios.

HHT, Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria; MAV, malformación arteriovenosa.

Fuente [11].

Tres genes causantes de enfermedad han sido identificados. La mutación en el gen de la Endogлина (ENG) resulta en HHT tipo 1; la mutación del gen ACVRL1 que codifica la proteína ALK1 (Activin receptor like kinase 1) resulta en HHT tipo 2; y la HHT asociada con la Poliposis Juvenil resulta de mutaciones en MADH4^[1, 12]. Hay al menos otros dos genes no identificados que pueden causar HHT clásico y que han sido mapeados en los cromosomas 5q y 7p (Tabla II)^[1, 12, 13].

Tabla II. Genes de la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria

Tipo de HHT	Gen	Locus Cromosómico
HHT 1	Endogлина ó ENG	9q34.1
HHT 2	Activin Receptor Like Kinase 1 (ACVRL1/ALK 1)	12q11-q14
HHT 3	-----	5q31.3-q32
HHT 4	-----	7p14
HHT + Poliposis Juvenil	MADH4 ó SMAD4	18q21.1
HHT 2 + Hipertensión Pulmonar Primaria	BMPRII	2q33

Fuente [1, 12].

Las manifestaciones clínicas son variadas incluyendo epistaxis, sangrado gastrointestinal y anemia ferropénica; éstas generalmente no se presentan al nacimiento, pero se desarrollan con el avance de la edad. La epistaxis es por lo usual el signo de más temprana aparición, sobretodo en la infancia; las telangiectasias se desarrollan con la edad, para los 16 años aproximadamente 70% de los individuos presenta algún signo de esta enfermedad, llegando a 90% para la edad de 40 años (Tabla III)^[1, 4, 13, 14].

El manejo de estos pacientes implica el tratamiento específico de cada condición, desde hierro parenteral y transfusiones para la anemia ferropénica hasta la embolización de las malformaciones arteriovenosas, de acuerdo a su ubicación. Algunos estudios no randomizados han mostrado beneficios de tratamientos hormonales con preparaciones estrogénicas para el manejo de sangrado recurrente (Tabla III) [1, 4, 15, 16].

CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 76 años de edad, natural y procedente de Lima, ama de casa, que acude con un tiempo de enfermedad de 4 semanas con dolor de moderada intensidad en tercio inferior de hemitórax derecho de moderada intensidad que irradia a región dorsal y calma al reposo. Desde 20 días antes del ingreso, dolor aumenta de intensidad y se localiza en hipocondrio derecho imposibilitando la marcha. 15 días antes del ingreso, acude a Emergencia de Hospital Nacional Arzobispo Loayza y es hospitalizada por 5 días, siendo dada de alta con los diagnósticos de Neumonía adquirida en la comunidad y costalgia traumática. 5 días antes del ingreso, dolor reaparece y familiares notan palidez moderada en la paciente. El día de ingreso, dolor en hipocondrio derecho de severa intensidad por lo que acude nuevamente a Emergencia.

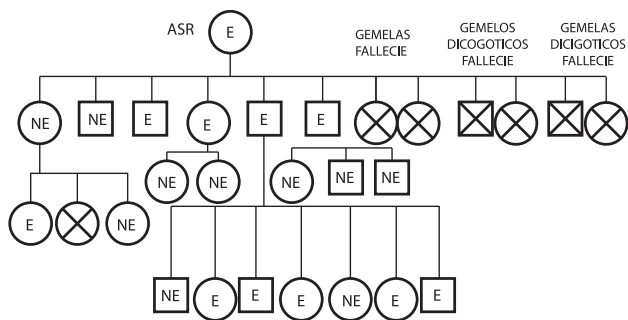
La paciente tiene como antecedente 9 gestaciones, de las cuales 3 gestaciones múltiples terminaron en muerte perinatal. Así mismo, refiere epistaxis recurrentes desde los 3 años de edad; un episodio de Herpes Zoster hace 8 años; resección de tumoración de mama izquierda hace 35 años, y alergia a la penicilina. Refiere además historia de epistaxis recurrente en familiares de primer grado (Grafico I, Fotografía I).

Tabla III. Manifestaciones Clínicas y Manejo de Pacientes con HHT

Órgano/Sistema	Tipo de Lesión	Sitio Anatómico	Síntomas Clínicos	Emergencias	Screening	Modalidad Diagnóstica	Tratamiento
Nariz	Telangiectasia	Mucosa Nasal	Epistaxis, Anemia por deficiencia de hierro	Epistaxis Masiva	Historia Clínica	Examen clínico	Humidificación, taponamiento, terapia antifibrinolítica (EACA y Ácido Tranexámico), ungüento tópico de estrógeno/progesterona, cauterización local, dermoplastia septal, laser, embolización de la arteria carótida externa y suplementación con hierro.
Piel	Telangiectasia	Labios, lengua, paladar, rostro, conjuntivas, tronco, lecho ungueal, pulpejo de los dedos	Desfiguramiento cosmético, sangrado (usualmente menor)	Ninguna	Historia y examen clínico	Examen clínico	Agentes tópicos y ablación por laser.
Pulmones	MAV	A menudo múltiples, predilección por los lóbulos inferiores	Asintomático, cianosis, acropaquia, migraña, absceso cerebral, ACV embólico, policitemia, hipertensión pulmonar	Hemoptisis masiva, shock hipovolémico, hemotórax	Historia clínica, auscultación de soplo sobre el pecho, medida de gases sanguíneos, ortodeoxia, oximetría de pulso, rayos "X" de tórax, vinculación con 9q3	Tomografía Computarizada Helicoidal de alta resolución	Embolización de MAV, resección quirúrgica de MAV, ligadura del suplemento arterial de la MAV, suplementación con hierro. Nota: Se requiere profilaxis para endocarditis infecciosa previo a intervención dental y quirúrgica para reducir el riesgo de absceso cerebral.
Sistema Nervioso Central	MAV	Cerebro, cordón espinal, meninges	Asintomático, cefalea, hemorragia subaracnoidea	AIT/ACV isquémico, ACV hemorrágico, absceso cerebral	Historia clínica, auscultación de soplo sobre el cráneo	MRI/MRV/MRA Tomografía computarizada	Cirugía neurovascular, ligadura de la arteria suplicia, cirugía estereotáctica, embolización y radiocirugía.
Tracto Gastrointestinal	MAV, telangiectasias, angiodisplasias	Estómago, duodeno, intestino delgado, colon, hígado	Asintomático, sangrado, anemia por deficiencia de hierro	Hematemesis, melena, hematoquezia, shock hipovolémico, falla cardíaca de gasto alto	Historia clínica, sangre oculta en heces	Endoscopia, angiografía, tomografía computarizada	Transfusión sanguínea, fotocoagulación endoscópica, etinil estradiol/noretindrona, suplementación con hierro.
Hepático	MAV	Parénquima hepático	Asintomático, hipertensión portal, enfermedad biliar	Encefalopatía hepática	Historia clínica, auscultación de soplo sobre el hígado	Tomografía computarizada, MRI/MRV/MRA, angiografía	No intervención, trasplante hepático solo para lesiones que amenazan la vida.

MAV, malformación arteriovenosa; EACA, ácido épsilon amino caproico; MRI, imagen por resonancia magnética; MRV, venografía por resonancia magnética; MRA, arteriografía por resonancia magnética; ACV, accidente cerebrovascular; AIT, accidente isquémico transitorio.

Fuente [1].



Leyenda:
 = Sexo masculino
 = Sexo Femenino
 X = Fallecido
 E = Antecedente de epistaxis recurrente
 NE = No antecedente de epistaxis recurrente



Fotografía I. Telangiectasias en familiar de primer grado



Fotografía II. Telangiectasia en Pulpejo de Dedo de Paciente



Fotografía IV. ECO-DOPPLER de Malformaciones Arteriovenosas Hepáticas

Al examen físico: PA 110/60 mmHg, FC 84 x', FR 27x', T° 36,3°C, IMC 20,3 kg/m²; regular estado general, regular estado de nutrición, hidratada. Pequeñas telangiectasias en algunos pulpejos de dedos de manos, en labios y lengua (Fotografía II). Dolor a la digito presión de segunda a séptima costilla. En abdomen, dolor a la palpación superficial de hipocondrio derecho. El resto del examen físico no presentaba alteraciones.

La radiografía de tórax evidenció una lesión nodular de 2 cm de diámetro en tercio inferior de hemitórax derecho. La ecografía abdominal mostró dilatación de vías biliares intrahepáticas, hallazgo que sumado a la clínica de la paciente llevó a la presunción de obstrucción de vía biliar extrahepática por lo cual se realizó tomografía espiral multicorte de abdomen superior con contraste, donde se evidencia imágenes en hígado que captan contraste reportadas como conglomerado vascular en hilio hepático. El estudio Eco-Doppler Color complementario confirmó que estas imágenes correspondían a estructuras vasculares compatibles con Malformaciones Arteriovenosas intrahepáticas (Fotografía III y IV). Los resultados de los exámenes de laboratorio se encuentran detallados en la Tabla IV.



Fotografía III. Malformaciones Arteriovenosas Hepáticas en Tomografía Espiral Multicorte

Tabla IV. Exámenes de Laboratorio

Hb	Leu	Plaq	Ferritina	TP	INR	Albumina	BI	BD	TGO	TGP	FA	DHL	Cr
6.2	7100	4*10 ⁶	11.98	17.1	1.5	3.14	0.6	0.3	68	41	259	993	0.4

Hb, Hemoglobina (mg/dl); Leu, Leucocitos; Plaq, Plaquetas; TP, Tiempo de Protrombina (segundos); BI, Bilirrubina Indirecta (mg/dl); BD, Bilirrubina Directa (mg/dl); TGO, Transaminasa Glutámico Oxalacética (U/L); TGP, Transaminasa Glutámico Pirúvica (U/L); FA, Fosfatasa Alcalina (U/L); DHL, Deshidrogenasa Láctica (U/L); Cr, Creatinina (mg/dl).

Durante su estancia hospitalaria la paciente recibió analgésicos opioides (Petidina) para manejo del dolor por un periodo de 10 días. Así mismo, inicio suplementación con Sulfato Ferroso para corrección de anemia ferropénica, se le educó acerca de su condición y se estableció un programa de seguimiento por consultorio externo de medicina.

DISCUSIÓN

El compromiso hepático en esta enfermedad no es inusual; los reportes lo señalan entre 8% y 33% en estudios retros-

pectivos^[3, 4, 5, 17] y entre 40-78% en estudios prospectivos utilizando Eco-Doppler y Tomografía Computarizada Multicorte^[3, 18, 19].

El compromiso hepático en pacientes con HHT esta frecuentemente asociado con mutaciones en el gen ACVRL1/ALK 1 y menos frecuentemente asociado con mutaciones en el gen ENG; consecuentemente parece ocurrir más frecuentemente en HHT tipo 2^[5]. Así mismo, el compromiso hepático aparece alrededor de los treinta años de edad y parece ser más frecuente en mujeres quienes a su vez pueden experimentar un curso más severo de la enfermedad^[5].

Al igual que en otros órganos involucrados, la alteración vascular en el hígado es determinada por telangiectasias microscópicas y shunts arteriovenosos de los cuales se pueden encontrar 3 tipos; de la arteria hepática a la vena portal (arterioportal), de la arteria hepática a la vena hepática (arteriosistémica) y de la vena porta a la vena hepática o vena cava (portosistémica)^[3, 5, 18, 19].

Los pacientes con HHT y compromiso hepático usualmente son asintomáticos. La tasa de pacientes que muestra signos clínicos y bioquímicos de falla de la función hepática oscila entre 4.6% y 8.6%^[5]. Desde el punto de vista clínico, el examen físico no reporta incidencias (sonidos vasculares sobre el hígado, thrill a la palpación, hepatomegalia, ictericia, ascitis) en pacientes asintomáticos; estas recién se observarán en pacientes sintomáticos en una etapa avanzada del compromiso hepático. Las anormalidades de laboratorio más frecuentes son el incremento de la fosfatasa alcalina y de la gamma glutamil transpeptidasa (hasta 10 veces por encima del valor normal)^[5].

El gold estándar para el diagnóstico del compromiso hepático en HHT es la Angiografía por Sustracción Digital selectiva de la arteria hepática^[4, 18]. Sin embargo la ecografía, la ecografía Doppler-Color, la Tomografía Computarizada y las Imágenes por Resonancia Magnética han asumido un rol central en la visualización de las alteraciones hepáticas^[8, 18, 20, 21, 22]. La ultrasonografía combinada con el Doppler-Color constituye la mejor modalidad para el tamizaje de pacientes en busca de MAV hepáticas^[23, 24]. La tomografía computarizada y las Imágenes por Resonancia Magnética con sus reconstrucciones tridimensionales de alta resolución son las modalidades más precisas para el estudio morfológico de las lesiones hepáticas y han reemplazado a la angiografía como un procedimiento diagnóstico^[5, 18, 20, 22].

El compromiso hepático en HHT tiene tres tipos de presentación clínica: Falla cardíaca de gasto alto (disnea al ejercicio, ortopnea, ascitis y edema), Hipertensión portal (ascitis y varices esofágicas) y Enfermedad Biliar (colestasis severa, colangitis recurrente, desintegración hepática, y dolor en hipocondrio derecho)^[5, 21].

La presentación biliar es rara, se han reportado solo 17 casos en la literatura^[3, 20], y es causada por isquemia del árbol biliar ya que el suministro de sangre al árbol biliar deriva enteramente de la arteria hepática, la cual estando compromete-

da produce isquemia crónica con daño del árbol biliar^[5, 25]. Se caracteriza por dolor en hipocondrio derecho y colestasis con o sin colangitis^[3, 5]. Estudios de imágenes demuestran estrechez y/o dilatación y/o quistes biliares. Frecuentemente se realiza colecistectomía por un diagnóstico equivocado de colecistitis debido a la presencia de dolor en el cuadrante superior derecho y test de laboratorio anormales^[3].

A excepción del dolor en el hipocondrio derecho, ninguna otra sintomatología propia de la enfermedad biliar en HHT estuvo presente en esta paciente, y la confusión inicial con enfermedad de la vía biliar estuvo vinculada a la interpretación errada de dilatación de la vía biliar intrahepática, en lo que correspondía a las malformaciones vasculares. Al reevaluar el caso y solicitando estudios de imágenes apropiados (Tomografía Espiral Multicorte con contraste y Ecografía Doppler-Color) se demostró que las alteraciones intrahepáticas descritas previamente correspondían a malformaciones vasculares. Sumado a lo antes mencionado la paciente cumple con los criterios de Curacao para el diagnóstico de HHT.

El tratamiento del compromiso hepático en HHT se establece solamente en los pacientes sintomáticos y se basa en el tratamiento de complicaciones específicas como el tratamiento convencional de la falla cardíaca de gasto alto, la corrección de la anemia, manejo de la hipertensión portal, terapia para el dolor, manejo de sangrados agudos, entre otros^[1, 4, 5]. El trasplante hepático es la única opción curativa en pacientes con HHT y compromiso hepático, sin embargo debe ser reservado para pacientes sintomáticos cuya enfermedad hepática empeora a pesar del tratamiento médico de soporte^[1, 5].

CONCLUSIÓN

La HHT es un trastorno vascular sub reconocido con un amplio espectro de manifestaciones. En pacientes sin historia conocida de la enfermedad, el diagnóstico de compromiso hepático por HHT requiere un alto grado de sospecha. El continuo avance de las técnicas de imágenes no invasivas tales como la Ecografía Doppler-Color, la Tomografía Computarizada y las Imágenes por Resonancia Magnética permiten hoy en día hacer un diagnóstico preciso de compromiso hepático en HHT.

Correspondencia:

Dr. Jorge Casas (fisiopatologia2002@hotmail.com)

REFERENCIAS

1. SHARATHKUMAR A, SHAPIRO A. Hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Haemophilia* 2008; 14: 1269-1280.
2. GUTTMACHER A, MARCHUK D, WHITE R Jr. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 1995; 333: 918-924.
3. GARCIA-TSAO G. LIVER involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT). *J Hepatol.* 2007; 46(3): 499-507.
4. LARSON A. LIVER Disease in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36(2): 149-158.
5. SABBÀ C, POMPILI M. The hepatic manifestations of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Aliment Pharmacol Ther* 28: 523-533.
6. HAITJEMA T, DISCH F, OVERTOOM TT, et al. Screening family members of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Med* 1995; 99:519-524
7. KJELDSSEN A, OXHØJ H, ANDERSEN P, et al. Pulmonary arteriovenous malformations: screening procedures and pulmonary angiography in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Chest* 1999; 116:432-439
8. GRAND'MAISON A. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *CMAJ* 2009; 180(8): 833-835.
9. PIANTANIDA M, BUSCARINI E, DELLAVECCHIA C, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia with extensive liver involvement is not caused by either HHT1 or HHT2. *J Med Genet* 1996; 33:441-443.
10. FULBRIGHT R, CHALOUPEK J, PUTMAN C, et al. MR of hereditary hemorrhagic telangiectasia: prevalence and spectrum of cerebrovascular malformations. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19:477484.
11. SHOVLIN C, GUTTMACHER A, BUSCARINI E, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber Syndrome). *Am J Med Genet* 2000; 91(1):66-67.
12. GOVANI F, SHOVLIN C. Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia: a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet* 2009; 1-12.
13. COLE S, BEGBIE M, WALLACE G, SHOVLIN C. A new locus for hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT3) maps to chromosome 5. *J Med Genet* 2005; 42:577-582.
14. WALLACE G, SHOVLIN C. A hereditary haemorrhagic telangiectasia family with pulmonary involvement is unlinked to the known HHT genes, endoglin and ALK-1. *Thorax* 2000; 55: 685-690.
15. JAMESON J, CAVE D. Hormonal and antihormonal therapy for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope* 2004; 114:705-709
16. VAN CUTSEM E, RUTGEERTS P, VANTRAPPEN G. Treatment of bleeding gastrointestinal vascular malformations with oestrogen-progesterone. *Lancet* 1990; 335:953-955.
17. SEZGIN O, GÜRKAYNAK G, TEMUCIN G. Portal vein aneurysm in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3642-3643.
18. MEMEO M, SCARDAPANE A, DE BLASI R, et al. Diagnostic imaging in the study of visceral involvement of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Radiol Med* 2008; 113: 547-566.
19. MEMEO M, STABILE A, SCARDAPANE A, et al. Hepatic involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: CT findings. *Abdom Imaging* 2004; 29: 211-220.
20. CASELITZ M, BAHR M, BLECK J, et al. Sonographic criteria for the diagnosis of hepatic involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT). *Hepatology* 2003; 37: 1139-1146.
21. GONZÁLEZ-CASAS R, TRAPERO-MARUGÁN M, MORENO-OTERO R. Enfermedad hepática en la telangiectasia hereditaria hemorrágica (enfermedad de Rendu-Osler-Weber). *Med Clin (Barc)*. 2007; 129(16):629-631.
22. BUSCARINI E, BUSCARINI L, CIVARDI G, et al. Hepatic vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: Imaging Findings. *Am J Roentgenol* 1994; 163: 1105-1110.
23. BUONAMICO P, SUPPRESSA P, LENATO G, 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: 811-820.
24. BUSCARINI E, BUSCARINI L, DANESINO C, et al. Hepatic vascular malformation in hereditary hemorrhagic telangiectasia: Doppler sonographic screening in a large family. *J Hepatol* 1997; 26: 111-118.
25. GARCIA-TSAO G, KORZENIK J, YOUNG L, et al. Liver Disease in Patients with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *N Engl J Med* 200; 343: 931-936.