

SÍNDROME DE RENDU-OSLER-WEBER: COMPROMISO HEPÁTICO

Mauricio Arco¹, Matías Machain²

RESUMEN

El síndrome de telangiectasia hemorrágica hereditaria (THH), o su epónimo síndrome de Rendu-Osler-Weber, es una enfermedad rara de carácter autosómico dominante. Se caracteriza por una amplia afectación en piel, mucosas y órganos sólidos con formación de telangiectasias como así también grandes malformaciones arterio-venosas (MAV) localizadas principalmente en pulmón, hígado y cerebro. Las telangiectasias son producidas por dilataciones de las vénulas post capilares. El diagnóstico de la enfermedad es clínico y se basa en los criterios de Curacao. Se generan 3 tipos de alteraciones debido a las malformaciones vasculares hepáticas:

1. Insuficiencia cardiaca de alto gasto (aumento de presiones de llenado ventricular e hipertensión pulmonar)
2. Hipertensión portal
3. Necrosis biliar

El tratamiento puede dividirse en medidas generales destinadas a mejorar la anemia, el sangrado gastrointestinal y nasal, la prevención de ACV y TVP y el destinado a las MAV pulmonares, cerebrales, incluyendo las complicaciones hemodinámicas en el hígado: ICC, HTP, isquemia biliar. Existen dos drogas con potencial antiangiogénico que podrían tener lugar en un tratamiento orientado hacia la fisiopatología de la enfermedad: talidomida y bevacizumab⁷. Una tercera opción evaluada ha sido el uso de estrógenos. El trasplante hepático es hasta el momento el único tratamiento curativo de la afectación hepática de esta enfermedad.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de THH, o su epónimo síndrome de Rendu-Osler-Weber, es una enfermedad rara de carácter autosómico dominante, con una prevalencia en la población de 1-2 casos por cada 5.000-10.000 habitantes según el área geográfica (mayor en Francia, Dinamarca y Holanda).

Se caracteriza por una amplia afectación en piel, mucosas y órganos sólidos con formación de telangiectasias como así también grandes MAV localizadas principalmente en pulmón, hígado y cerebro.

Se genera por mutación en una de dos proteínas; la endoglin, codificada por el gen ENG (tipo 1 más frecuente asociado a MAV pulmonares) o la cinasa de tipo receptor de activina, codificada por el gen ACRLV 1 (el tipo 2 presenta mayor afectación hepática y desarrollo temprano de hipertensión pulmonar) generando haploinsuficiencia. Ambas codifican proteínas de membrana asociadas en la regulación de la transmisión de señales generadas por el Transforming Growth Factor β (TGF-

β), un potente factor angiogénico¹⁻⁷. La formación de nuevos capilares es inducida o controlada por diferentes citoquinas, entre ellas el VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) y el TGF- β ⁴.

El TGF- β 1 es un potente estimulante de la producción de VEGF, que a su vez posee capacidad angiogénica con la consiguiente neo formación vascular^{2,8}. También se ha descrito una mutación en el gen SMAD 4, perteneciente a la familia de receptores TGF- β . Esto genera un síndrome que superpone los cambios del THH con un cuadro de poliposis juvenil^{4,5}.

Tanto la endoglin como ACRLV1 y el SMAD tendrían vías de señalización comunes dentro de la célula. Ante un estímulo angiogénico, como una lesión, se activan las células endoteliales quiescentes y se produce proliferación endotelial y neo-formación vascular aberrante⁶.

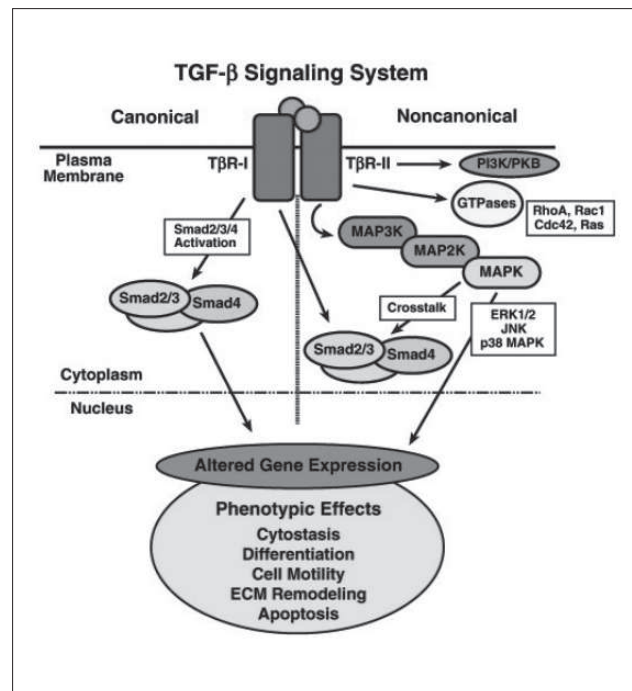


Figura 1. Sistema de señalización del TGF- β . Tomado de CellTarget.

¹ Servicio de Gastroenterología Sanatorio EMHSA, ² Servicio de Clínica Médica del Hospital Privado de Comunidad. Córdoba 4545. (B7602CBM). Mar del Plata. Argentina.
E-mail de contacto: mauricioarco@hotmail.com

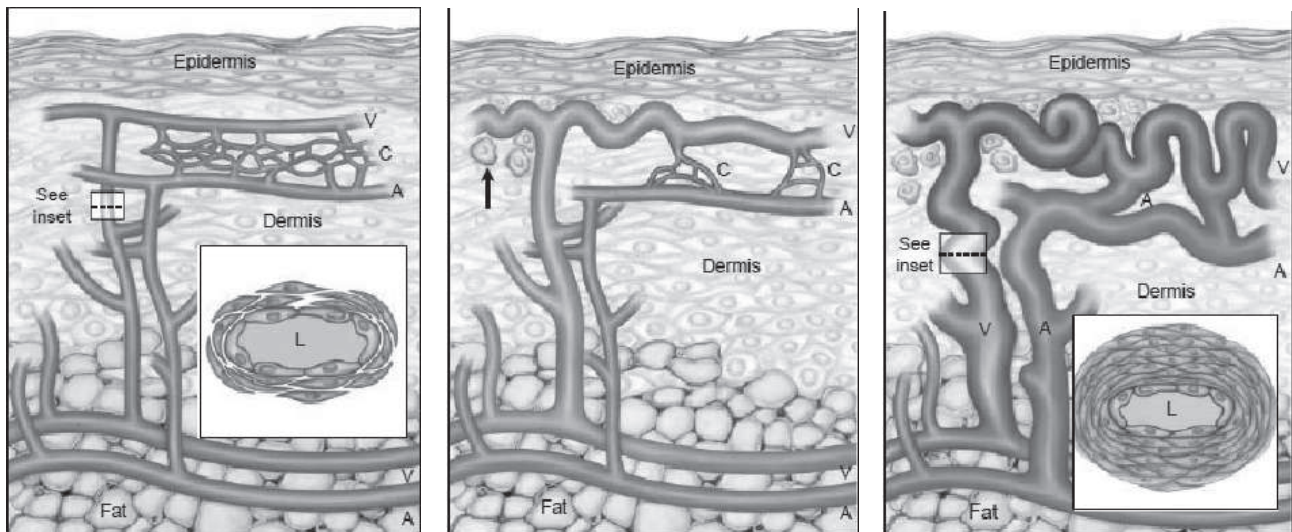


Figura 2. Evolución de las telangiectasias en THH. En la piel normal (primer panel), las arteriolas (A) en la dermis papilar están conectadas a las vénulas (V) a través de múltiples capilares (C). La ultraestructura de una vénula postcapilar se muestra en una sección transversal. Incluye células capilares y pericitos. En la etapa temprana de telangiectasias cutáneas (segundo panel) la vénula se dilata pero aún sigue conectada a la arteriola a través de uno o más capilares. El infiltrado plasmocitario es incipiente (flecha). En los casos avanzados (tercer panel) las vénulas y sus ramas están marcadamente dilatadas y elongadas. Las arteriolas están dilatadas también y se comunican directamente con las vénulas sin capilares de por medio. El infiltrado perivascular es manifiesto. La pared ensanchada de los vasos contiene por lo menos 11 capas de células musculares lisas mostradas en una sección transversal. (Adaptado de Braverman et al).

FISIOPATOLOGÍA

Las telangiectasias son producidas por dilataciones de las vénulas post capilares^{4,9}. Las vénulas se dilatan y extienden por toda la dermis, presentan excesivas fibras de músculo liso sin fibras elásticas y se conectan directamente con arteriolas dilatadas generando un by pass al sistema de capilares⁵.

Además de las telangiectasias se generan grandes malformaciones arterio-venosas que parecen circunscribirse a ciertas zonas, como por ejemplo: cerebro, pulmón e hígado y en algunos casos canal medular. Son similares a las telangiectasias, es decir conexiones directas entre arterias y venas, pero de mayor calibre^{4,9}.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La expresión de síntomas aumenta con la edad, siendo de peor pronóstico si los síntomas aparecen antes de los 60 años, particularmente en adolescentes y adultos jóvenes⁶.

La manifestación clínica más frecuente es la epistaxis espontánea recurrente por telangiectasias nasales. Ocorre en la mayoría de los pacientes, aunque no en todos; de acuerdo a la intensidad puede desarrollar anemia ferropénica con requerimiento de transfusiones sanguíneas repetidas.

Las telangiectasias en piel y mucosas aparecen en la evolución más tardía, hacia los 30-40 años de edad en algunos pacientes¹⁰.

En pulmón se generan malformaciones arterio-venosas en el 20% a 50% de los pacientes, predominan en las bases y generan un shunt de derecha a izquierda. Estas malformaciones arterio-venosas pulmonares (MAVP) son las más frecuentes de la enfermedad^{2,11,12} y pueden producir diversas manifestaciones clínicas, desde los estados asintomáticos hasta disnea, cianosis, hemoptisis masiva y hemotórax¹². Son clínicamente relevantes las MAVP con arterias mayores a 3 mm, especialmente por su relación con las embolias paradójicas hacia el SNC¹².

Las manifestaciones cerebrales son variadas y van desde hemorragias intraparenquimatosas y subaracnoideas por las MAV intracerebrales, así como complicaciones de malformaciones pulmonares como infartos múltiples a edades diferentes o abscesos cerebrales debido a shunts de derecha a izquierda^{9,11,12}.

En el tracto gastrointestinal se generan múltiples telangiectasias en estómago, duodeno, yeyuno, íleon y colon que pueden generar hemorragias digestivas hacia la 5° o 6° década de la vida⁹. También puede generar angina mesentérica como manifestación de la enfermedad aunque no es muy frecuente^{13,14}.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la enfermedad es clínico y se basa en los criterios de Curacao.

El diagnóstico es definitivo con 3 de 4 criterios² y con 2 de 4 es posible³ (Cuadro 1).

Aunque no existen estudios que evalúen la sensibilidad y especificidad de estos criterios, son ampliamente aceptados en la práctica clínica¹⁰.

También se ha planteado la posibilidad de un diagnóstico serológico, ya que se ha encontrado un aumento en sangre de VEGF y TGF-β1 medido por ELISA en más del 90% de los pacientes⁴. De las 4 isoformas del VEGF, 2 son solubles y una en particular (VEGF 165) es la isoformas predominante en el estímulo angiogénico. No hay diferencias en los niveles de VEGF y TGF-β1 entre las distintas manifestaciones clínicas de la enfermedad, pero si son claramente mayores que en los pacientes sin THH. Todavía no es un método estandarizado que pueda usarse en la práctica clínica⁴.

El diagnóstico genético es posible pero en el 15-20% de los casos no se detecta mutación alguna. El test se encuentra disponible en pocos laboratorios y se utiliza principalmente con fines de investigación⁶. Se plantea su utilidad en pacientes jóvenes o pediátricos en quienes se sospeche la enfermedad pero no cum-

Cuadro 1. Criterios de Curaçao para el diagnóstico clínico de THH

CRITERIOS	DESCRIPCIÓN
Epistaxis	Espontánea o recurrente.
Telangiectasias	Múltiples y en sitios característicos: labios, cavidad oral, dedos y nariz.
Lesiones Viscerales	Telangiectasias gastrointestinales, pulmonares, hepáticas, MAV cerebrales o espinales.
Historia Familiar	Un familiar de 1° grado con THH acorde a los criterios expuestos

plan criterios clínicos, en particular sin telangiectasias visibles ni epistaxis, teniendo en cuenta que estas manifestaciones aparecen por lo general hacia la 4° década¹⁰. En el caso de no estar disponible el estudio genético, una alternativa para el diagnóstico en este último grupo es la búsqueda de MAV viscerales.

COMPROMISO HEPÁTICO

Es la causa más frecuente de malformaciones vasculares difusas en el hígado adulto⁵. Presenta lesiones macroscópicas y microscópicas de tamaño variable, desde pequeñas telangiectasias hasta grandes malformaciones arterio-venosas^{1,4,12}. Aunque anteriormente se pensaba que era poco frecuente, entre el 8-30%⁸, hoy se sabe que la afectación hepática es muy frecuente llegando al 74% de los pacientes afectados. Afortunadamente solo el 8% tiene shunts hepáticos sintomáticos y la mayoría de ellos son mujeres^{2-5, 8,12}).

En relación a la historia natural de la enfermedad, se ha comprobado mayor morbi-mortalidad en pacientes con THH que tienen afectación hepática, especialmente los sintomáticos al momento del diagnóstico: insuficiencia cardiaca sintomática, hipertensión portal o sangrado gastrointestinal. Este último grupo, los sintomáticos, presentan aumento de la GGT, aumento del diámetro de la vena porta y arteria hepática, y mayor índice cardiaco que los pacientes con afectación hepática asintomática, con menor respuesta al tratamiento y menor sobrevida¹³.

Se generan 3 tipos de alteraciones debido a las malformaciones vasculares hepáticas^{5,8}:

- 1) Insuficiencia cardiaca de alto gasto (aumento de presiones de llenado ventricular e hipertensión pulmonar)
- 2) Hipertensión portal
- 3) Necrosis biliar

La insuficiencia cardiaca con un índice cardiaco aumentado es consecuencia de las MAV intra y extra hepáticas. El aumento de la precarga y la disminución de la resistencia periférica presenta un aumento del gasto cardiaco compensatorio, con presiones de llenado del VI y presión de Wedge aumentados. Esto genera disnea como principal síntoma sin anemia ni malformaciones vasculares pulmonares significativas^{3,8}. Se produce una circulación hiperdinámica como consecuencia de los shunts, con insuficiencia cardiaca e hipertensión pulmonar^{3,5,8,1}. Tal vez sea la forma más frecuente de presentación en la afectación visceral.

Junto con la insuficiencia cardiaca de alto gasto, se ha observado también un aumento en la frecuencia de arritmias, en particular supraventriculares, principalmente fibrilación auricular como manifestación cardiaca de THH¹³.

Se genera gran hipertensión portal en algunos pacientes, con desarrollo de colaterales porto sistémicas y várices esofago-gástricas. También pueden presentarse con ascitis. La angiografía puede mostrar shunts de arteria hepática a venas hepáticas y de arteria hepática a vena porta. Las anastomosis entre el sistema porta y las venas hepáticas pueden demostrarse histológicamente y son las culpables de la necrosis hepática al embolizar la arteria hepática. El tratamiento de la ascitis y sangrado gastrointestinal con TIPS es inefectivo⁸ y puede precipitar o agravar la insuficiencia cardiaca¹³.

La otra causa de hipertensión portal es la llamada pseudo-cirrosis o cirrosis de Osler^{11,16} generada por las alteraciones hemodinámicas de los shunts, con isquemia del parénquima sano y como respuesta, hiperplasia nodular regenerativa (HNR) micronodular. La hiperplasia es difusa o hiperplasia nodular focal (HNF) cuando es localizada, sin fibrosis o con fibrosis mínima, pero generando hipertensión portal^{5,8}. Debe tenerse en cuenta que los pacientes pueden desarrollar una verdadera cirrosis debido a episodios repetidos de colangitis necrotizante¹². Algunas de estas lesiones pueden simular un hepatocarcinoma (HCC) en los estudios por imágenes^{3,11}.

La enfermedad biliar, que es la forma menos frecuente, se presenta con astenia, prurito, ictericia, dolor en cuadrante superior derecho, FAL elevada e imágenes que recuerdan a la enfermedad de Caroli o una colangitis esclerosante. La TAC puede mostrar quistes biliares (dilatación biliar focal) o dilataciones biliares intrahepática. Estas anomalías también pueden observarse en la CPRE⁸. Tal vez sean consecuencia de la isquemia generada por los shunts arterio-venosos y "robo" de sangre arterial aunque también se ha propuesto como causa la compresión del árbol biliar por las dilataciones de la arteria hepática^{5,12}.

La encefalopatía hepática causada por los shunts porto-venosos (tipo B) es una complicación no muy frecuente que puede empeorar tras episodios repetidos de sangrado gastrointestinal^{5,11}.

Las manifestaciones clínicas dependen del tipo de malformación predominante. La insuficiencia cardiaca de alto gasto y la isquemia biliar con desarrollo de colangitis esclerosante secundaria se generan por los shunts de arteria hepática a venas hepáticas y del sistema porta a venas hepáticas, así como el desarrollo de HNF e HNR. Los shunts entre arteria hepática y el sistema porta generan hipertensión portal y todas sus manifestaciones, ascitis, sangrado variceal, encefalopatía e incluso falla hepática^{3,5,8,17}. La HNR puede per se generar hipertensión portal de causa pre-sinusoidal. Pueden coexistir los 3 tipos de shunts (arterio-portales, porto-venosos, arterio-venosos) pero por lo general uno de ellos predomina funcionalmente pudiendo cambiar con el tiempo^{5,14}.

Otras formas de afectación hepática que pueden presentarse en esta enfermedad es la causada por sobrecarga de hierro debido a múltiples transfusiones y el desarrollo de adenomas hepáticos por uso de estrógenos, previamente usado para tratar la enfermedad¹¹. También hepatopatía congestiva por la insuficiencia cardiaca.

La manifestación de laboratorio más frecuente es la colestasis, con incrementos en la FAL y GGT, aún en pacientes sin la forma biliar de la enfermedad.

En la biopsia la cirrosis es rara, pudiéndose encontrar las dilataciones vasculares e HNF. No es necesaria para el diagnóstico.

tico y debería evitarse por las complicaciones asociadas al procedimiento⁵.

Hay algunos reportes que relacionan la enfermedad con el desarrollo de HCC que datan de 1975, previo al desarrollo de técnicas sensibles para detección viral³. En algunas ocasiones se lo ha vinculado al uso de tratamientos hormonales para reducir los episodios de sangrados gastrointestinales¹¹.

DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA

Dentro del hígado se producen 3 tipos de alteraciones vasculares; shunts arterio-portales, arterio-venosos y porto-venosos¹².

La angiografía hepática puede mostrar vasos dilatados y tortuosos, aneurismas, shunts arterio-venosos y hemangiomas¹⁷. Si bien es el gold standard para el diagnóstico es muy invasivo. Pueden utilizarse métodos menos invasivos con elevada sensibilidad para detectar las malformaciones, especialmente la ecografía Doppler y la TAC multifase¹ con realce en fase arterial, así como la angiografía magnética¹².

Los múltiples shunts arterio-venosos observados en la microscopía por lo general no son pasibles de observar por Eco Doppler debido a su pequeño tamaño. Se pueden inferir indirectamente por un marcado incremento en la velocidad del flujo en la arteria hepática, que incluso puede duplicar la de los sujetos sanos y dilatación de la misma, mayor a 7 mm, con formación de imágenes tubulares de paredes ecogénicas intrahepática^{12,17,18}. Pueden verse por este método los shunts arterio-portales, y menos frecuentemente veno-venosos y porto-venosos¹⁷. El hecho de encontrar un flujo hepatofugo en una vena porta o sus ramas sugiere la presencia de comunicación arterio-portal, pero la velocidad de flujo en el sistema porta no siempre está alterado y en muchos de ellos es igual a los controles sanos; lo mismo sucede en las venas hepáticas¹⁷. A pesar de que el Doppler 2D parece ser sensible para detectar las malformaciones, a veces no revela la verdadera magnitud del problema, especialmente en pacientes con alteraciones tempranas, una alternativa para los casos dudosos podría llegar a ser la ecografía Doppler con reconstrucción 3D^{12,18}.

Debe tenerse en cuenta que la alteración del flujo en las venas hepáticas también puede darse en otras patologías, como la enfermedad veno-oclusiva, rechazo del injerto, cirrosis e insuficiencia cardíaca por ejemplo¹⁷.

No hay una buena correlación entre los tipos de shunts hallados en las imágenes, especialmente con TAC, y las diferentes formas de presentación clínica: ICC, biliar, HTP⁵.

Por el momento no está recomendada la búsqueda de malformaciones hepáticas en pacientes con THH como screening ya que la prevalencia de estas es muy alta y no hay tratamiento efectivo para pacientes asintomáticos^{1,13}. Una excepción serían los pacientes jóvenes en quienes se sospeche la enfermedad y no cumplan criterios de Curacao para detectar lesiones viscerales¹⁰. Es probable que esto pueda cambiar próximamente debido a los reportes de pacientes tratados con bevacizumab.

Está recomendado el screening de malformaciones pulmonares con eco cardiografía contrastada con solución salina agitada. Se debería repetir luego de la pubertad, después de un embarazo y luego cada 5-10 años^{6,10}.

La búsqueda de lesiones cerebrales con RMI contrastada es controversial, tal vez en pacientes con antecedentes familiares de THH y hemorragia cerebral está justificado⁶. Teniendo en cuenta esto último se recomienda usar RMI con contraste por lo menos una vez en los adultos con diagnóstico

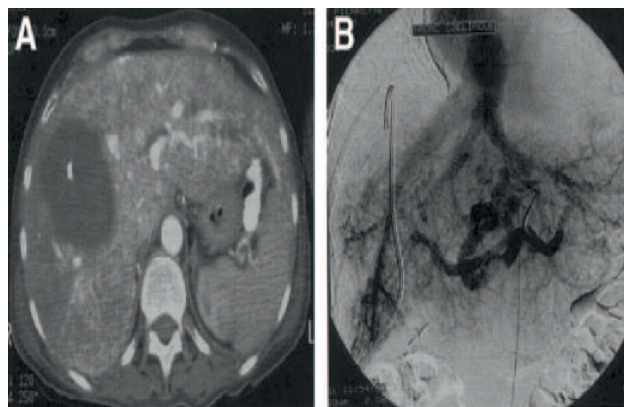


Figura 3. (A) Tomografía computada abdominal con contraste EV muestra un bilioma intrahepático y refuerzo heterogéneo difuso del parénquima hepático. (B) Angiografía de la arteria hepática muestra una arteria hepática aumentada de tamaño y venas hepáticas con opacificación temprana. (Tomado de Liver Transplantation, Vol 11(7), 2005).

probable o definitivo de THH, si es negativo no se justifica repetir el estudio¹⁰.

Si en el screening de MAV pulmonares y cerebrales se detectan lesiones deben tratarse aun en caso de ser asintomáticas debido a las complicaciones potencialmente fatales. Realizados por profesionales experimentados son procedimientos altamente eficaces y con baja tasa de complicaciones¹⁰. Los pacientes con MAV pulmonares deben recibir profilaxis antibiótica previamente a cualquier procedimiento con potencial producción de bacteriemia por el riesgo de abscesos cerebrales.

TRATAMIENTO DE THH HEPÁTICO

El tratamiento puede dividirse en medidas generales destinadas a mejorar la anemia, el sangrado gastrointestinal y nasal, la prevención de ACV y TVP y el destinado a las MAV pulmonares, cerebrales, incluyendo las complicaciones hemodinámicas en el hígado: ICC, HTP, isquemia biliar.

La insuficiencia cardíaca de alto gasto es la principal manifestación de la enfermedad hepática generada principalmente por las comunicaciones arterio-venosas. El tratamiento de la insuficiencia cardíaca de alto gasto es farmacológico. Los intentos por reducir el shunt de izquierda a derecha con la ligadura, la embolización o la utilización de coils en la arteria hepática pueden ser efectivos luego del procedimiento. El desarrollo temprano de colaterales recrudescen los síntomas y, lo más temido, es que puede desencadenar isquemia biliar y falla hepática^{6,8,12,19-22}. Tal vez pueden ofrecerse a pacientes con deterioro de su calidad de vida y con contraindicación para el trasplante como tratamiento para paliar sus síntomas³.

El tratamiento de la hipertensión portal y sus complicaciones es el mismo que el recomendado para pacientes cirróticos³. En la actualidad, el tratamiento de la afectación hepática de la enfermedad, y su principal consecuencia la insuficiencia cardíaca de alto gasto, se ha centrado en el trasplante hepático y el uso de drogas antiangiogénicas en pacientes sintomáticos que no responden a los tratamientos convencionales.

TRATAMIENTO ANTIANGIOGÉNICO

Existen dos drogas con potencial antiangiogénico que podrían tener lugar en un tratamiento orientado hacia la fisiopatología de la enfermedad: talidomida y bevacizumab⁷. Una tercera opción evaluada ha sido el uso de estrógenos.

Talidomida

La talidomida ha sido utilizada para el control de los sangrados nasales y gastrointestinales mostrando una reducción tanto en la frecuencia de sangrado como en la necesidad de transfusión, pero no hay publicaciones de su uso en la enfermedad hepática^{7,23}.

Estrógenos

Se han utilizado los anticonceptivos orales con estradiol/noretindrona en pacientes en edad fértil y el raloxifeno en la postmenopausa. Demostraron eficacia en la disminución de los episodios de epistaxis y particularmente el raloxifeno en el aumento de la expresión de endoglin y ALK1^{6,24}. Debe tenerse en cuenta que estas drogas incrementan el riesgo de episodios tromboembólicos, complicación ya conocida del Rendu-Osler-Weber, además de asociarse a neoplasias hepáticas. Tampoco hay datos de su eficacia en la afectación hepática de la enfermedad.

Bevacizumab

El bevacizumab es un anticuerpo tipo IgG1 humano recombinante que se une e inhibe los efectos del VEGF in vivo e in vitro. Es el primer agente biológico en demostrar efectividad en cáncer de colon incluso metastásico. También se utiliza en otros tumores sólidos como mama y pulmón no escamoso por su potente efecto en inhibir la angiogénesis²⁵.

Su uso en THH tuvo como objetivo inicial la disminución de los episodios de epistaxis y sangrados gastrointestinales con buenos resultados, principalmente reduciendo la necesidad de infusión de hierro y transfusiones sanguíneas^{26,27}. En algunas ocasiones los pacientes con THH fueron tratados por alguna malignidad con bevacizumab y se observó una dramática mejoría en las lesiones intestinales y necesidad de transfusiones e incluso disminución del gasto cardíaco^{28,29}. La mayor parte de la información proviene de observaciones y casos anecdóticos, los cuales incluyen pacientes severamente comprometidos en lista de trasplante hepático por falla al tratamiento médico²⁹.

En el único estudio prospectivo no randomizado realizado hasta la fecha, se incluyeron 24 pacientes y se analizó la eficacia del bevacizumab endovenoso en la reducción del gasto cardíaco con seguimiento a 6 meses con eco cardiograma⁷. Se observó respuesta en 20 pacientes (80%), solo se obtuvo normalización en 3 (12%), pero en 17 pacientes se obtuvo al menos una mejoría en el índice cardíaco. Secundariamente se observó una reducción en el número y severidad de los episodios de epistaxis en el 87%. Aunque se pudo observar indirectamente una mejoría en los parámetros hemodinámicos hepáticos, estas diferencias no fueron significativas y no hubo medición directa del gradiente de presión portal, tampoco hubo diferencias en las imágenes hepáticas pre y post tratamiento ni en los datos bioquímicos. Se observó una disminución importante de la presión pulmonar y mejoría en la disnea. Se objetivó mejoría en la calidad de vida de los pacientes, medido por el cuestionario FS-36.

Se está evaluando el rol de esta droga como puente al trasplante, en opinión de algunos expertos el uso del bevacizumab previo al trasplante podría generar complicaciones en el poso-

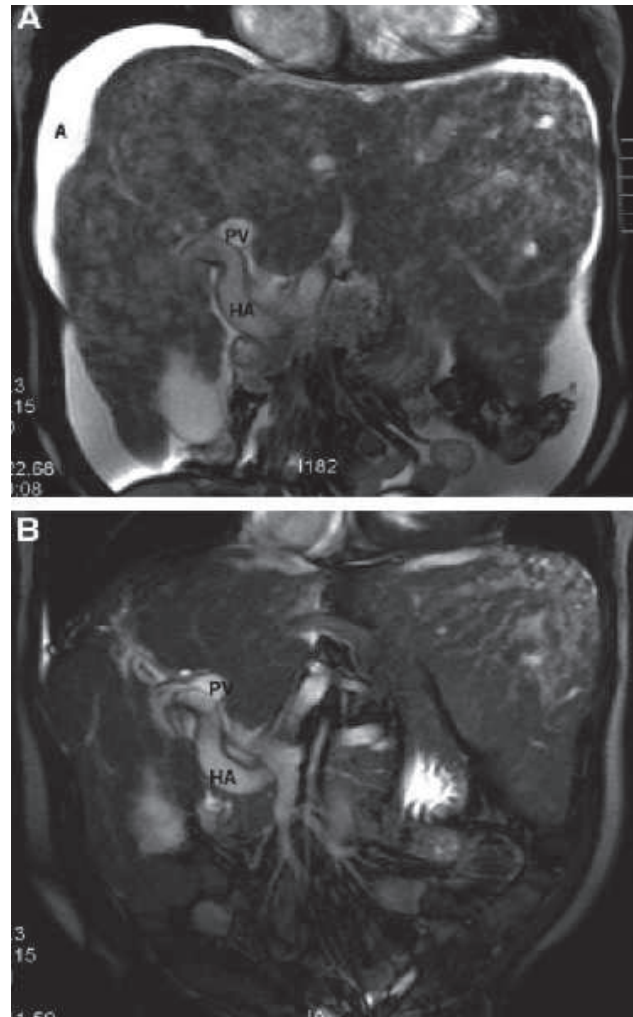


Figura 4. Resonancia Magnética con gadolinio EV antes y 6 meses después de Bevacizumab. Se demuestra una marcada reducción del tamaño hepático y su vascularización, además de la resolución de la ascitis. Abreviaturas. (A) Ascitis; (HA) Arteria Hepática; (PV) Vena Porta.

peratorio debido al efecto antiangiogénico, proceso necesario luego del acto quirúrgico.

Trasplante hepático

El trasplante hepático es hasta el momento el único tratamiento curativo de la afectación hepática de esta enfermedad. Ha sido utilizado con éxito en pacientes con falla hepática, HTP severa, necrosis biliar extensa e ICC, todas causadas por las MAV hepáticas, con una sobrevida entre el 82% - 92% a los 5 años^{30,31}. Realizado en forma temprana, es decir antes que se desarrolle hipertensión pulmonar severa, normaliza la función cardíaca derecha, la presión pulmonar, el gasto cardíaco, y los síntomas asociados^{22,30-33}. Al parecer presentan una alta tasa de complicaciones durante el procedimiento y dentro de los 4 meses posteriores, en especial sangrados, complicaciones biliares e infecciones³⁰⁻³². La recurrencia postrasplante es baja, en una serie publicada de 40 pacientes trasplantados por esta causa, sólo 2 recurrieron con MAV del injerto, que permanecieron asintomáticas en 10 años de seguimiento³⁰. Es importante considerar el tratamiento de las grandes MAV pulmonares pre-

vio al trasplante debido a que aumentan la mortalidad al empeorar la insuficiencia cardíaca postrasplante^{30,32}.

El FK 506 (tacrolimus) sería una de las drogas de elección para la inmunosupresión postrasplante. Se ha observado luego de su utilización un aumento en la expresión de ENG y ALK1, así como mejoría de las telangiectasias externas e internas y resolución de la anemia. Estos resultados podrían ser alentadores en cuanto a recidiva de la enfermedad en el injerto³⁴ Deben realizarse estudios para confirmar estas observaciones.

CONCLUSIONES

El síndrome de Rendu-Osler-Weber es una enfermedad genética rara, con una prevalencia en la población de 1 caso en 5000-10000 habitantes, tiene carácter de autosómico recesivo. Se genera por una mutación en genes que codifican proteínas relacionadas en la traducción de señales del TGF β .

La característica clínica principal es la formación de comunicaciones anómalas entre arteriolas y vénulas generando múltiples telangiectasias cutáneo-mucosas y grandes malformaciones órgano-específicas en pulmón, cerebro e hígado.

Las alteraciones hepáticas principales son a nivel vascular con comunicaciones entre arteria-vena hepática, arteria-vena porta y vena porta-vena hepática, algunas de ellas visualizadas por métodos de imágenes y otras a nivel microscópico.

La principal manifestación de la afección hepática es la insuficiencia cardíaca de alto gasto, que genera alta morbimortalidad.

Los tratamientos propuestos para estos pacientes es el habitual de las complicaciones de la hipertensión portal y de la insuficiencia cardíaca. Los métodos invasivos no han demostrado una mejoría estable en el tiempo y presentan severas complicaciones.

El trasplante es una opción en pacientes comprometidos pero pueden tener un aumento de la mortalidad en el pos trasplante inmediato.

De acuerdo a los escasos datos publicados, la mayoría de ellos reportes de pacientes aislados, es muy difícil darle un rol definitivo al bevacizumab. Tal vez por el momento podría utilizarse como opción en pacientes con THH y afectación hepática que genera ICC de alto gasto, deterioro en la calidad de vida, refractarios al tratamiento médico convencional y aquellos con contraindicación para el trasplante hepático. Otros usos serían previos a la embolización de la arteria hepática y en la epistaxis recurrente con necesidad de transfusiones. Su rol como fármaco puente al trasplante hepático debe establecerse en estudios diseñados para tal fin.

BIBLIOGRAFÍA

- DeLeve, L. D., Valla, D.-C., Garcia-Tsao, G. (2009). Vascular disorders of the liver. *Hepatology*, 49: 1729–1764.
- Matsuo, M., Kanematsu, M., Kato, H., Kondo, H., Sugisaki, K., Hoshi, H. Osler-Weber-Rendu Disease: Visualizing Portovenous Shunting with Three-Dimensional Sonography. *AJR* April 2001; 176: 919-920.
- Guttmacher, A. E., Marchuk, D. A., White, R. I., *NEJM* 1995; 333: 918-924.
- Naganuma H, Ishida H, Niizawa M, Igarashi K, Shioya T, Masamune, O. Hepatic Involvement in Osler-Weber-Rendu Disease: Findings on Pulsed and Color Doppler Sonography. *AJR* 1995; 165: 1421-1425.
- Dupuis-Girod S, Ginon I, Saurin J, et al. Bevacizumab in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and severe hepatic vascular malformations and high cardiac output. *JAMA* 2012; 307(9):948-955.
- García Tsao, G. Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Review. J Hepatol* 2007; 49:499–507.
- García-Tsao G, Korzenik JR, Young L, Henderson KJ, Jain D, Byrd B, Pollak JS, White RI Jr. Liver disease in patients with hereditary

- hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2000; 343:931-936
- Whiting JH Jr, Morton KA, Datz FL, Patch GG, Miller FJ Jr. Embolization of hepatic arteriovenous malformations using radiolabeled and nonradiolabeled polyvinyl alcohol sponge in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia: case report. *J Nucl Med*. 1992 Feb; 33(2):260-2.
- Caselitz, Wagner, Chavan, et al. Clinical outcome of transfemoral embolisation in patients with arteriovenous malformations of the liver in hereditary haemorrhagic telangiectasia (Weber-Rendu-Osler disease). *Gut* 1998; 42:123–126.
- Buscarini E, Leandro G, Conte D, Danesino C et al. Natural history and outcome of hepatic vascular malformations in a large cohort of patients with hereditary hemorrhagic teleangiectasia. *Dig Dis Sci*. 2011 Jul; 56:2166-78.
- Lee JH, Lee YS, Kim PN, et al. Osler-Weber-Rendu disease presenting with hepatocellular carcinoma: radiologic and genetic findings. *The Korean Journal of Hepatology* 2011; 17: 313-318.
- Senzolo M, Riggio O, Primignani M. Vascular disorders of the liver: recommendations from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) ad hoc committee. *Dig Liver Dis*. 2011 Jul; 43:503-14.
- Cooney T, Sweeney EC, Coll R, Grealley M. 'Pseudocirrhosis' in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Clin Pathol* 1977; 30:1134-41.
- Hisamatsu K, Ueeda M, Ando M. Peripheral arterial coil embolization for hepatic arteriovenous malformation in Osler-Weber-Rendu disease; useful for controlling high output heart failure, but harmful to the liver. *Intern Med*. 1999; 38:962-8.
- Okabe H, Ishibashi H, Kimura H et al. Rendu-Osler-Weber disease with portosystemic encephalopathy. *Jpn J Med* 1987; 26:396-400.
- Lu JF, Bruno R, Eppler S, Novotny W, Lum B, Gaudreault J. Clinical pharmacokinetics of bevacizumab in patients with solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2008; 62:779-86.
- Fodstad P, Dheyauldeen S, Rinde M, Bachmann-Harildstad G. Anti-VEGF with 3-week intervals is effective on anemia in a patient with severe hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Ann Hematol* 2011; 90:611-2.
- Amanzada A, Töppler GJ, Cameron S, Schwörer H, Ramadori G. A case report of a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia treated successively with thalidomide and bevacizumab. *Case Rep Oncol* 2010; 3:463-70.
- Pardali E, Goumans MJ, ten Dijke P. Signaling by members of the TGF-beta family in vascular morphogenesis and disease. *Trends Cell Biol*. 2010; 20:556-67.
- Alam MA, Sami S, Babu S. Successful treatment of bleeding gastrointestinal angiodysplasia in hereditary haemorrhagic telangiectasia with thalidomide. *BMJ Case Rep*. 2011 Nov 8; 2011.
- Albiñana V, Bernabeu-Herrero ME, Zarrabeitia R et al. Estrogen therapy for hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT) Effects of raloxifene, on Endoglin and ALK1 expression in endothelial cells. *Thromb Haemost*. 2010; 110:525-34.
- Jan Lerut, MD, PhD, et al and the European Liver Transplant Association. Liver transplantation for hereditary hemorrhagic telangiectasia: Report of the European liver transplant registry. *Ann Surg*. 2006; 244:854-62
- Thevenot T, Vanlemmens C, Di Martino V et al. Liver transplantation for cardiac failure in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Liver Transpl*. 2005; 11:834-8.
- Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev* 2010; 24: 203-19.
- Sadick H, Riedel F, Naim R, Goessler U, Hörmann K, Hafner M, Lux A. Patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia have increased plasma levels of vascular endothelial growth factor and transforming growth factor-1 as well as high ALK1 tissue expression. *Haematologica* 2005; 90:818-28.
- Mitchell A, Adams LA, MacQuillan G, et al. Bevacizumab reverses need for liver transplantation in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Liver Transpl*. 2008; 14:210-3.
- Bevacizumab in Patients with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia and Severe Hepatic Vascular Malformations and High Cardiac Output. *JAMA*, (2012) Vol 307, No. 9: 948-955.
- Dupuis-Girod S, Chesnais AL, Ginon I, et al. Long-term outcome of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and severe hepatic involvement after orthotopic liver transplantation: a single-center study. *Liver Transpl* 2010; 16:340-7.

29. Scelzo C, Greco S, Bonanni L, et al. The role of liver transplantation in the treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia: a short literature review. *Transplant Proc.* 2007;39:2045-7.
30. Albiñana V, Sanz-Rodríguez F, Recio-Poveda L, et al. Immunosuppressor FK506 increases endoglin and activin receptor-like kinase 1 expression and modulates transforming growth factor- β 1 signaling in endothelial cells. *Mol Pharmacol.* 2011;79:833-43.
31. Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet* 2011;48:73-87.
32. Pfitzmann R, Heise M, Langrehr JM, et al. Liver transplantation for treatment of intrahepatic Osler's disease: first experiences. *Transplantation* 2001;72;2:237-41.
33. Flieger D, Hainke S, Fischbach W, et al. Dramatic improvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia after treatment with the vascular endothelial growth factor (VEGF) antagonist bevacizumab. *Ann Hematol* 2006;85:631-632
34. Carette MF, Nedelcu C, Tassart M, et al. Imaging of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2009;32:745-757.