

TELANGIECTASIA HEREDITARIA HEMORRÁGICA

O SÍNDROME DE RENDU-OSLER-WEBER

Tama Viteri Francisco A^{1,a}



Imágenes 1 y 2.- Paciente de 43 años de edad que ingresa por presentar numerosísimas dilataciones capilares de color rojo oscuro unas y rojo brillante otras, ubicadas en la cara, mucosa lingual y bucal (lengua), en ambas manos, muy sugestivas de ser telangiectasias. Refería una evolución desde muy pequeña. Desconocía de padecimientos similares en familiares. A la exploración semiológica se advertía lesiones de aspecto vascular, de escasos milímetros de diámetro, no dolorosas, ni flogísticas. Negaba sangrados evidentes aunque si eventuales epistaxis. Una ocasión sangro de la mucosa lingual. Características telangiectasias en mucosa labial. Imagen 3.- se observa igualmente el mismo tipo de lesiones pero esta vez en los pulpejos

de los dedos y en palmas de ambas manos. Con estas manifestaciones se la pre diagnóstico de Telangiectasia Hereditaria Hemorrágica o Síndrome de Rendu-Osler-Weber. Un estudio contrastado del colon La biopsia de una de las lesiones de la piel revelo. No se realizó el estudio molecular por cuestiones de financiación.

El síndrome de Rendu-Osler-Weber, también conocido como Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (de su siglas en inglés HHT), es un desorden vascular cuya prevalencia se estima que afecta a uno de cada 5-8.000 individuos. Se trata de una alteración vascular displásica multisistémica de carácter autosómico dominante, asociada a dos genes,

HHT1 y HHT2, que determinan mutaciones en el gen endoglin (ENG), localizado en el cromosoma 9, y por mutaciones en el gen ALK1, localizado en el cromosoma 12. El 95% de los afectados presentan epistaxis recurrentes, con edad media de comienzo a los 12 años e incremento progresivo del sangrado nasal en frecuencia y severidad. Generalmente se presenta asociado a malformaciones arteriovenosas pulmonares y/o múltiples telangiectasias en sistema gastrointestinal, manos, cara, cavidad oral y afectación de otras vísceras.

Los genes ENG y ALK1 codifican el factor de crecimiento transformante tipo b (TGFb) expresado en las células endoteliales. La angiogénesis es regulada por ENG y ALK1 como reguladores positivos durante las fases de activación y resolución. Durante las fases de activación, las células mesenquimales se diferencian a pericitos y células del músculo liso. Se forman nuevos vasos debido a la proliferación y migración de las células endoteliales inducidas por ALK1, mientras que ALK5 induce la fase de resolución del proceso. La angiogénesis requiere un balance positivo ALK1/ALK5 y el papel de la endoglin parece ser necesario para mantener el equilibrio. Debido a un mecanismo todavía desconocido, mutaciones genéticas en los genes ENG y ALK1 causan las alteraciones en la angiogénesis que determinan las telangiectasias y las malformaciones arteriovenosas.

Estudios in vivo en animales muestran que la expresión de ENG y ALK1 por las células endoteliales es requerida para el desarrollo de las células vasculares del músculo liso y para la comunicación entre endotelio y mesénquima. ALK1 es importante por su papel en la regulación de Efnb2, marcador molecular arterial. Todavía no se conoce con exactitud el mecanismo en base al cual Efnb2 y ALK1 entran en relación, aunque es precisamente esta interacción la que determina las variaciones clínicas de HHT1 y HHT2. No obstante, la existencia de grupos familiares con síntomas compatibles con HHT pero sin las mutaciones genéticas, sugiere que otro gen todavía no identificado podría ser la causa de HHT en esos casos. Estudios recientes en ratones muestran que el incremento del factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF) determina la formación de microvasos anormales en ENG heterocigotos. Sadick y cols. encontraron que VEGF se expresa no solo en el plasma, sino también en la mucosa nasal de los pacientes con HHT.

La base de la sintomatología clínica de la HHT es debida a la formación irregular de vasos sanguíneos.

Las telangiectasias en la mucosa nasal y el sangrado nasal son los síntomas más tempranos y comunes de la HHT. El 95% de los pacientes afectados presentan epistaxis recurrente, que generalmente comienza a partir de los 12 años y se presenta con una frecuencia de 18 episodios por mes. El sangrado nasal severo puede causar anemia crónica, aunque intervalos esporádicos no requieren tratamiento. Generalmente la frecuencia y severidad del sangrado nasal incrementa con la edad, aunque algunos pacientes no refieren estos cambios. Un porcentaje similar de pacientes presenta múltiples telangiectasias en manos, cara y cavidad oral generalmente tras un período de epistaxis.

Los pacientes afectados por HHT pueden presentar telangiectasias gastrointestinales, de forma más frecuente en estómago y parte superior del duodeno; el 25% de los afectados mayores de 60 años presenta sangrado gastrointestinal generalmente asociado a melena o anemia. El sangrado es lento y persistente, y puede empeorar con la edad. Las trombosis o embolias son complicaciones de las malformaciones arteriovenosas y pueden aumentar con el paso del tiempo. Las malformaciones arteriovenosas pulmonares ocurren aproximadamente en el 30% de los individuos con HHT. El 30-40% de pacientes con MAV pulmonares presentan alteraciones del sistema nervioso central, con eventos tromboembólicos tales como infarto, absceso cerebral o ataques isquémicos transitorios debido a la comunicación sanguínea. Las mujeres gestantes con MAV sin tratar presentan un riesgo mayor de hemorragia pulmonar. Las MAV del sistema nervioso central pueden ser congénitas.

En el 10% de los pacientes con HHT están presentes las MAV cerebrales, las cuales pueden presentarse a cualquier edad en forma de infartos, dolores de cabeza o hemorragia intracraneal. El 1% presenta MAV espinales que pueden causar hemorragia subaracnoidea, mielopatía progresiva, dolor radicular o alteraciones en esfínteres. Es posible encontrar comunicaciones hepáticas con una alta tasa de fracaso cardíaco, hipertensión portal, enfermedad biliar y encefalopatía portosistémica. Un estudio reciente ha identificado por tomografía computerizada anomalías hepáticas en el 78% de pacientes con HHT, inclusive en casos asintomáticos.

El diagnóstico inicial de la HHT continúa basándose en la presencia de signos clínicos compatibles junto con la historia familiar. Para el diagnóstico molecular es necesario secuenciar las regiones codificantes completas de los genes ALK1 y ENG.

¹ Universidad de Guayaquil, Facultad de Ciencias Médicas
^a Médico Internista - Docente

Correspondencia
Dr. Francisco Tama Viteri A.
Médico Internista
Email: ftamav@hotmail.com
Celular: 0980199267
Guayaquil - Ecuador

Recibido el 30 de Mayo del 2014
Aceptado el 04 de Junio del 2014.

El test genético no es positivo en el 100% de los pacientes con diagnóstico clínico de HHT, siendo posible no encontrar en un mismo grupo familiar la mutación común.

Se revisa la literatura y se presentan dos casos con manifestaciones orales en lengua y labio inferior; sin otras lesiones sistémicas asociadas, tratada en nuestro departamento por problemas odontológicos.

BIBLIOGRAFÍA

- McDonald MT, Papenberg KA, Ghosh S, Glatfelter AA, Biesecker BB, Helmbold EA, et al. A disease locus for hereditary haemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 9q33-34. *Nat Genet* 1994; 6:197-204.
- Shovlin CL, Hughes JM, Tuddenham EG, Temperley I, Perembelon YF, Scott J, et al. A gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 9q3. *Nat Genet* 1994; 6: 205-9.
- Johnson DW, Berg JN, Gallione CJ, McAllister KA, Warner JP, Helmbold EA, et al. A second locus for hereditary hemorrhagic telangiectasia
- Arthur HM, Ure J, Smith AJ, Renforth G, Wilson DI, Torsney E, et al. Endoglin, an ancillary TGF β receptor, is required for extraembryonic angiogenesis and plays a key role in heart development. *Dev Biol* 2000; 217: 42-53.
- Urness LD, Sorensen LK, Li DY. Arteriovenous malformations in mice lacking activin receptor-like kinase-1. *Nat Genet* 2000; 26: 328-31.
- 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: 685-90.
- Cirulli A, Liso A, D'Ovidio F, Mestice A, Pasculli G, Gallitelli M, et al. Vascular endothelial growth factor serum levels are elevated in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Acta Haematol* 2003 110: 29-32.
- Xu B, Wu YQ, Huey M, Arthur HM, Marchuk DA, Hashimoto T, et al. Vascular endothelial growth factor induces abnormal microvasculature in the endoglin heterozygous mouse brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004; 24: 237-44.

Fuente: Tomado de: Atlas y Texto en Color de Imágenes Clínicas. Tercera Edición 2014 (en prensa). Editorial de la Universidad de Guayaquil (Eduquil).

BOLETIN DE PRENSA

Dr. Rafael Coello Cuntó

El Taller de Preparaciones Anatómicas (TPA) de la Universidad de Guayaquil realizó la EXPO HUMANI CORPORI, HUMAN BODY, CUERPO HUMANO, evento científico que se desarrolló los días 20 y 21 de Marzo del 2014 en la planta baja del edificio Rizzo de la facultad de Ciencias Médicas a partir de las 9:30 hasta las 15 horas con acceso libre.

La expo ofreció la oportunidad de mostrar por primera vez al público los avances en conservación biológica presentando cuerpos humanos naturales flexibles, manipulables y susceptibles de ser sometidos a procedimientos clínicos y quirúrgicos; este cuerpo se conoce en el medio como CADAVERLAP O ENDOCADAVER y representa un hecho único en el País.

Por medio de la expo la Universidad de Guayaquil muestra los resultados de un largo proceso inédito que ha eliminado algunos paradigmas en el campo de la conservación, como por ejemplo: la eliminación del formol y su remplazo por glicerina y la implementación de la camilla conservadora para eliminar las "piscinas" para cadáveres, aspectos que se demostraron adecuadamente.

Se mostraron 5 cuerpos humanos en distintas posiciones; adicionalmente las técnicas que el taller utiliza, exhibiendo mas de 100 muestras anatómicas, órganos de los sentidos, muestra femenina en actitud maternal, sistema nervioso central, microscopia e histoquímica de tejidos normales y patológicos.

Estimamos que esta actividad sirvió para demostrar el nivel académico y científico de la Universidad de Guayaquil único en el País en el campo de la conservación biológica que servirá en poco tiempo para implementar nuevos proyectos y líneas de desarrollo educativo que estamos seguros tendrán un impacto en la formación de los profesionales de la salud del País.



Correspondencia
Dr. Rafael Coello Cuntó
Director del Taller de Preparaciones Anatómicas
Becario de Senescyt
Email: msdracocu@hotmail.com
Guayaquil - Ecuador