

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/7878277>

Hereditary hemorrhagic telangiectasia

Article *in* Medicina Clínica · May 2005

Source: PubMed

CITATIONS

6

READS

84

3 authors, including:



Roberto Zarrabeitia

Servicio Cántabro de Salud

48 PUBLICATIONS 624 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Africa Fernandez

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

37 PUBLICATIONS 1,411 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



HHT Epidemiology [View project](#)

All content following this page was uploaded by [Roberto Zarrabeitia](#) on 10 February 2015.

The user has requested enhancement of the downloaded file. All in-text references [underlined in blue](#) are added to the original document and are linked to publications on ResearchGate, letting you access and read them immediately.

REVISIÓN

Telangiectasia hemorrágica hereditaria



Alfonso Pérez del Molino^a, Roberto Zarrabeitia^a y África Fernández^b

^aUnidad de telangiectasia hemorrágica hereditaria (HHT). Servicio de Medicina Interna. Hospital Sierrallana. Torrelavega. Cantabria. España.

^bCentro de Investigaciones Biológicas. CSIC. Madrid. España.

La telangiectasia hemorrágica hereditaria (HHT), o síndrome de Rendu-Osler-Weber, es una enfermedad genética con transmisión autosómica dominante. Su prevalencia se estima en un paciente por 5-8.000 habitantes. Se han descrito mutaciones en 2 genes (gen de la endogлина y de ALK-1), y pueden distinguirse 2 tipos según el gen mutado: HHT 1 y HHT 2, respectivamente. Se caracteriza por la aparición de episodios espontáneos y repetidos de epistaxis, telangiectasias y malformaciones arteriovenosas viscerales (principalmente en el pulmón, el hígado, el cerebro y el aparato digestivo), que son las responsables de sus manifestaciones clínicas y la base de los criterios de Curaçao, con los que se realiza el diagnóstico de la HHT. En este artículo se revisan la patogenia y las manifestaciones clínicas de esta rara enfermedad, así como los protocolos de cribado de las lesiones viscerales y las opciones terapéuticas de las que disponemos en la actualidad.

Palabras clave: Telangiectasia hemorrágica hereditaria. Malformaciones arteriovenosas.

Hereditary hemorrhagic telangiectasia

Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT) or Rendu-Osler-Weber disease is a genetic disorder with a dominant autosomic transmission. Its prevalence is estimated in one in 5-8,000 individuals. Two different mutations have been described involving endoglin and ALK-1 genes, resulting in HHT type 1 and 2 respectively. It is characterized by the occurrence of spontaneous and recurrent episodes of epistaxis, telangiectasias and the presence of visceral arteriovenous malformations (mainly affecting lungs, liver, brain and digestive tract) which are responsible for the clinical manifestations and constitute a basic point in the diagnostic criteria of Curaçao.

The aim of this article is to review the pathogenesis, clinical aspects, screening procedures to disclose the visceral involvement and the therapeutic options of this rare disease.

Key words: Hereditary hemorrhagic telangiectasia. Arteriovenous malformations.

La telangiectasia hemorrágica hereditaria (HHT), o síndrome de Rendu-Osler-Weber, es una enfermedad genética con transmisión autosómica dominante, penetrancia relacionada con la edad y con una importante variabilidad en las manifestaciones clínicas entre los individuos afectados, incluso entre pacientes de la misma familia¹. Esta entidad está considerada como enfermedad rara. Su prevalencia varía según la región geográfica que se considere. Así, se encuentran prevalencias de 19,4 casos por 100.000 habitantes en las Antillas Holandesas², 15,6 por 100.000 en Fyn, Dinamarca³, 12,5 por 100.000 en la región de Ain, Francia⁴, 6,1 por 100.000 en Vermont, Estados Unidos⁴, y 2,5 por 100.000 en Newcastle, Inglaterra⁵. En nuestro país, Morales et al⁷ estiman una prevalencia de 8,2 por 100.000 en Cantabria. To-

dos los estudios se encuentran con la dificultad de la variabilidad clínica de esta enfermedad, por lo que las cifras reseñadas infravaloran la prevalencia verdadera.

Descrita por primera vez por Sutton en 1864, es Rendu⁸ en 1896 quien la reconoce como una enfermedad con entidad propia. Posteriormente, Osler⁹, en 1901, y Weber¹⁰, en 1907, publican las primeras series de casos. En 1909, Hanes¹¹ le da el nombre de HHT.

En un principio se la consideró una enfermedad benigna, que sólo cursaba con epistaxis y hemorragias gastrointestinales. Pero en la década de los cuarenta se comenzó a describir la presencia de malformaciones arteriovenosas en el pulmón, el cerebro y el hígado. En la actualidad, la aplicación de programas de cribado demuestra la presencia de estas malformaciones en un alto porcentaje de casos.

Estas malformaciones causan una morbimortalidad no desdeñable. En un estudio de Kjeldsen et al³, realizado en una población danesa, se demuestra que la mortalidad en los pacientes con HHT menores de 60 años es el doble de la esperada.

En el momento actual, ya están establecidas estrategias en el diagnóstico y al tratamiento de estos pacientes, y hay grupos de trabajo distribuidos por todo el mundo formados en el manejo de la HHT, uno de ellos recientemente creado en nuestro hospital (se puede obtener información en la página web www.HHT.org). Por ello, es importante que los clínicos reconozcan esta enfermedad y sus consecuencias, y sepan buscar la mejor solución para estos pacientes. Éste es el objetivo de esta revisión.

Hallazgos fisiopatológicos

Las manifestaciones clínicas de esta enfermedad están causadas por anomalías de la pared vascular. Podemos encontrar dos tipos de lesiones: telangiectasias y malformaciones arteriovenosas. Las primeras están distribuidas principalmente por la piel y las mucosas. En fases iniciales son dilataciones de las vénulas poscapilares, que muestran irregularidades en las capas de colágeno y elastina, con áreas adelgazadas de la pared. Además, se observa un infiltrado de células mononucleares, fundamentalmente linfocitos, en el espacio perivascular. En las telangiectasias desarrolladas, las vénulas están claramente dilatadas y a menudo se conectan directamente con las arteriolas, también dilatadas¹². Son estructuras muy frágiles, que se rompen con facilidad ante traumatismos leves, y se ha especulado sobre la posibilidad de que algún proceso inflamatorio desempeñe algún papel en estas roturas¹³.

Las malformaciones arteriovenosas se encuentran en distintos órganos, principalmente el pulmón, el cerebro y el hígado, y tienen unas características similares a las telangiectasias, pero de un tamaño mayor.

Genética y transmisión

La herencia no está ligada al sexo y es autosómica dominante, por lo que cada descendiente de una persona afectada tiene el 50% de posibilidades de padecer la enfermedad.

Hasta el momento se han identificado dos genes implicados

África Fernández está becada por el proyecto del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) n.º P1020200.

Correspondencia: Dr. A. Pérez del Molino. Hospital Sierrallana. Barrio Ganzo, s/n. 39300 Torrelavega. Cantabria. España. Correo electrónico: ssentiemb@meditex.es

Recibido el 30-7-2004; aceptado para su publicación el 21-10-2004.

en el desarrollo de la HHT, que permiten clasificarla en dos tipos: HHT 1 y HHT 2. En el primero el gen afectado se localiza en el cromosoma 9¹⁴ y codifica para una proteína transmembrana denominada endogлина. Esta se expresa especialmente en las células endoteliales, aunque también se encuentra en menor cantidad en los macrófagos y en las células de la musculatura lisa. La endogлина es capaz de unirse a los componentes del complejo receptor del factor de crecimiento transformante beta (TGF-β), que modula multitud de respuestas celulares, entre ellas la angiogénesis y los procesos de diferenciación. En la HHT 2 la alteración se sitúa en el cromosoma 12¹⁵, que codifica para el receptor de actividad tipo cinasa 1 (ALK-1), y que forma parte del complejo receptor TGF-β. Están descritas 160 mutaciones en el gen de la endogлина y 105 en el de ALK-1, y su mecanismo de actuación es la haploinsuficiencia. Nuestro grupo ha estudiado 20 familias, y se han detectado 5 mutaciones para endogлина y 7 para ALK-1.

Se ha postulado la presencia de un tercer tipo de HHT (HHT 3) para explicar la existencia de pacientes con criterios clínicos de la enfermedad, en los cuales no se han detectado mutaciones en los genes mencionados, pero ello está en período de investigación¹⁶. En la mayoría de los laboratorios, el porcentaje de hallazgo de estas mutaciones en pacientes con HHT oscila entre el 80 y el 90%.

En cuanto a la correlación fenotipo-genotipo, las malformaciones arteriovenosas pulmonares son más frecuentes en la HHT 1 y presentan cuadros clínicos más graves que la HHT 2, pero todavía se cuestiona si esto puede tener implicaciones en la aplicación de los programas de cribado¹⁷.

Tanto el estudio de mutaciones como otras técnicas genéticas en ensayo (determinación de concentraciones de endogлина soluble, TGF-β, Smad 2 y Smad 3 en sangre periférica) no forman parte, por el momento, de los criterios diagnósticos de la enfermedad y deben ser considerados en el contexto de cuadros clínicos compatibles. En este último caso, la realización de pruebas genéticas favorecerá la detección de sujetos afectados en una familia y evitará la aplicación de programas de cribado indiscriminados a sus miembros, lo que justifica el coste-efectividad de dicha realización.

Manifestaciones clínicas y manejo

Criterios diagnósticos

Un comité de expertos se reunió en el año 1999 en la isla de Curaçao y definió los criterios diagnósticos de la HHT, actualmente vigentes (conocidos como criterios de Curaçao)¹⁸ (tabla 1).

TABLA 1

Criterios de Curaçao*

| |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Criterios diagnósticos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Epistaxis, que deben ser espontáneas y recurrentes 2. Telangiectasias, múltiples y en sitios característicos: labios, cavidad oral, dedos, nariz 3. Lesiones viscerales características en: <ul style="list-style-type: none"> Telangiectasias gastrointestinales (con o sin sangrado) Malformaciones arteriovenosas pulmonares Malformaciones arteriovenosas hepáticas Malformaciones arteriovenosas cerebrales Malformaciones arteriovenosas espinales 4. Historia familiar, con un descendente de primer grado diagnosticado de HHT de acuerdo con estos criterios <p>El diagnóstico de HHT es:</p> <ul style="list-style-type: none"> Definitivo, si se cumplen 3 o más criterios Posible, si se cumplen 2 criterios Poco probable, si se cumplen menos de 2 criterios |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

*Todos los descendientes de un individuo con HHT tienen riesgo de tener la enfermedad debido a que ésta puede no manifestarse hasta épocas tardías de la vida. Si hay alguna duda sobre la presencia de signos físicos de HHT, se debe consultar a un clínico experto. Deben descartarse alteraciones de la coagulación.
HHT: telangiectasia hemorrágica hereditaria.

Epistaxis

Es el síntoma más frecuente, ya que lo refiere más del 90% de los pacientes¹⁹. Se inicia en edades tempranas –el 46% a los 10 años, el 70% a los 20 y el 100% a los 40 años– y suele aumentar en frecuencia e intensidad con el incremento de la edad²⁰. Esta última es variable: hay pacientes con epistaxis esporádicas y de escasa cuantía y otros con epistaxis muy graves, que precisan transfusiones de sangre repetidas²¹. Esta variabilidad también la encontramos en distintas etapas de la vida de un paciente; se ha descrito su presencia en relación con la pubertad o el embarazo^{22,23}.

Se han usado distintos tratamientos, ninguno plenamente satisfactorio. Así, se ha utilizado la cirugía (dermoplastia septal a veces con turbinectomía), la ablación local de las telangiectasias con distintos tipos de láser, la escleroterapia, la embolización arterial y los tratamientos locales y sistémicos con estrógenos y antifibrinolíticos²³. En general, todos suelen obtener una mejoría transitoria, volviendo a aparecer las epistaxis con el tiempo. Shah et al²¹ proponen el uso de láser Nd:YAG para las epistaxis leves o moderadas, y es necesaria la dermoplastia septal en casos graves. Bergler et al²⁴ obtienen mejores resultados si la ablación con láser de argón en plasma se continúa con la administración local de una pomada de estrógenos. Por último, se han comunicado 2 casos aislados de buena respuesta con la administración sistémica de antifibrinolíticos (fundamentalmente ácido tranexámico)²⁵, que nosotros hemos comprobado en 2 pacientes²⁶.

Telangiectasias mucocutáneas

Suelen aparecer entre 5 y 20 años después de las epistaxis y tienden a aumentar en número con la edad. Los sitios más comunes de localización son las palmas de las manos, el lecho ungueal, los labios, la lengua y la cara²⁷. Se han demostrado alteraciones de los capilares del lecho ungueal mediante capilaroscopia. En un estudio de 54 pacientes con HHT mediante esta técnica se observaron capilares aberrantes en el 87%²⁸. Más interesante es el dato de que 9 casos sin telangiectasias cutáneas visibles presentaban anomalías en la capilaroscopia. Esto indica que puede ser una herramienta de ayuda en el diagnóstico de los casos, sobre todo en niños, que comiencen con epistaxis pero que todavía no han desarrollado las telangiectasias mucocutáneas. Estas lesiones pueden sangrar, habitualmente en escasa cuantía. Su tratamiento está indicado por motivos estéticos, y puede utilizarse la ablación local con láser²⁹.

Malformaciones arteriovenosas pulmonares

La frecuencia de estas lesiones varía entre el 15 y el 33%^{30,31} y, a su vez, el 70% de los pacientes con malformaciones arteriovenosas pulmonares (MAVp) están afectados de HHT³². Suelen ser múltiples y se localizan fundamentalmente en dos lóbulos inferiores. Pueden aparecer a cualquier edad de la vida –se han descrito casos en recién nacidos³³– y aumentar de tamaño con el paso del tiempo³⁴. Esto último es especialmente evidente en el embarazo, período en el que se han descrito hemorragias fatales.

Las principales consecuencias clínicas son de tres tipos²³:

- Hipoxemia, como consecuencia del aumento del cortocircuito derecha-izquierda pulmonar, lo que produce la aparición de disnea, cianosis y policitemia.
- Embolias paradójicas sistémicas, sobre todo en la circulación cerebral, con la producción de abscesos y accidentes isquémicos cerebrales.
- Hemoptisis y hemotórax por rotura de las MAVp. Esto es poco frecuente.

Aproximadamente la mitad de los pacientes están sintomáticos y en el 25% las manifestaciones neurológicas son el primer síntoma¹. La mortalidad de las MAVp sintomáticas y no tratadas oscila entre el 4 y el 22%, y en casos graves en más del 40%¹. Por otro lado, ya disponemos de tratamientos eficaces para evitar que se conviertan en sintomáticas. Por ello, es importante realizar programas de cribado para diagnosticar y tratar estas lesiones.

Para ello, se emplean pruebas no invasivas que, en caso de ser positivas, se confirman con una arteriografía pulmonar. Estas pruebas deben realizarse a todos los pacientes con el diagnóstico probable o definitivo de HHT, ya que en el primer supuesto la demostración de las MAVp confirmarían el diagnóstico. Así ocurrió en 8 casos de una serie de 56 pacientes de una población italiana³⁰.

Entre las pruebas de cribado utilizamos la radiografía de tórax, la gasometría respirando aire ambiente en decúbito y tras 10 min en supino (al ser las MAVp más frecuentes en los lóbulos pulmonares inferiores, se puede observar una disminución de la pO₂, fenómeno conocido como ortodeoxia)³⁴, y la gasometría respirando O₂ al 100% durante 20 min. Esta última se considera patológica cuando la pO₂ es de menos de 500 mmHg o cuando obtenemos una diferencia alvéolo-arterial de O₂ menor de 175 mmHg. Las pruebas gasométricas se pueden sustituir por la pulsioximetría, sobre todo en niños, aunque su sensibilidad es menor³⁴.

Otra prueba de cribado que ha alcanzado gran preponderancia es el ecocardiograma transtorácico con contraste³⁴⁻³⁶. Se inyecta suero salino agitado en una vena periférica y la aparición de burbujas en las cavidades derechas de forma tardía indica la presencia de MAVp. Su sensibilidad está cercana al 100%^{34,36}. En ocasiones, los pacientes con un ecocardiograma positivo no presentan MAVp demostrables en la arteriografía pulmonar. Se cree que éstas sí existen, pero son demasiado pequeñas para ser observadas con esta última prueba^{2,36,37}. Esto también se ha comprobado en pacientes con MAVp tratadas con éxito con embolizaciones, y que a pesar de ello persiste el ecocardiograma positivo³⁶. Algunos autores opinan que esta prueba debe ser la primera que debe utilizarse en el programa de cribado.

El papel de la tomografía computarizada (TC) helicoidal no está claro. Puede ser útil en algunas situaciones antes de realizar la arteriografía pulmonar (v. algoritmo propuesto por Kjeldsen et al³⁴).

El tratamiento de elección es la embolización^{1,23}. Debe realizarse en todas las MAVp mayores de 3 mm³². Pueden utilizarse *coils* (espirales) o balones inflables, aunque los mejores resultados se han obtenido con los primeros¹. Esta técnica consigue oclusiones inmediatas en el 90-100% de los casos, y pueden volver a aparecer por recanalizarse con el paso del tiempo³⁷, persistiendo en un 85% de los casos al año de su realización³⁶. Las complicaciones son raras y poco importantes en manos expertas. Así, en una serie de 349 embolizaciones con *coils* realizadas a 134 pacientes, la más frecuente fue el dolor torácico en 14 pacientes, seguido de accidentes vasculares isquémicos en 3 pacientes, embolización sistémica del *coil* en dos y angor en un paciente³⁷.

Otra posibilidad terapéutica es la cirugía en caso de que fracase la embolización¹. Se ha utilizado el trasplante pulmonar en un caso de afección difusa, con buenos resultados³⁹.

Por último, dado el riesgo aumentado de abscesos cerebrales en estos pacientes, debe realizarse una profilaxis antibiótica antes de las manipulaciones dentales o instrumentales^{1,23}. Nosotros utilizamos una pauta similar a la de la profilaxis para la endocarditis infecciosa. Ésta debe utilizarse incluso si el paciente ha sido tratado con éxito^{1,38}, por las consideraciones antes mencionadas.

Telangiectasia hemorrágica hereditaria e hipertensión pulmonar primaria

Se ha descrito la asociación de estas entidades, fundamentalmente en pacientes con mutaciones en ALK-1 (HHT 2)⁴⁰, habiéndose comunicado sólo 1 caso con mutación en endoglin (HHT 1) y uso concomitante de dexfenfluramina⁴¹. Por este motivo, es conveniente estimar la presión pulmonar cuando se realice el ecocardiograma en los pacientes con HHT como prueba de cribado para MAVp.

Malformaciones vasculares en el sistema nervioso central

Se estima una frecuencia entre el 9 y el 23% de estas malformaciones vasculares (MVsn) en pacientes con HHT^{30,31,42,43}. Pueden estar presentes desde el nacimiento⁴⁴. Se ha descrito distintos tipos de lesiones: malformaciones arteriovenosas, telangiectasias, malformaciones venosas y aneurismas. Con frecuencia son múltiples y puede haber distintos tipos en un mismo paciente^{42,43,45}. Las podemos encontrar tanto en el cerebro como en la médula espinal²⁰. Las manifestaciones clínicas que pueden producir son varias (cefalea, epilepsia y accidentes vasculares isquémicos o hemorrágicos), aunque la mayoría de los pacientes están asintomáticos. Así, Willemse et al⁴³ en su serie de 24 pacientes con HHT y MVsn encontró un 46% asintomáticos, un 26% con cefalea, un 17% con epilepsia y un 12% presentaron al inicio una hemorragia cerebral. Hay una cierta controversia sobre el riesgo de rotura de estas lesiones. Mientras algunos autores defienden un riesgo bajo^{43,45}, Easley et al⁴⁶ comunican un riesgo de hemorragia cerebral 20 veces mayor en los varones menores de 45 años con HHT y MVsn que la población general.

Esto enlaza con la necesidad de realizar programas de cribado para estas lesiones vasculares en pacientes con HHT, respecto a lo cual hay defensores^{42,43,46,47} y detractores⁴⁵. La exploración de elección como prueba de cribado es la angiorresonancia nuclear magnética con contraste^{19,30,42} y, si ésta es positiva, debe realizarse una arteriografía cerebral para confirmar el diagnóstico. Dada la frecuencia de las MVsn, las devastadoras consecuencias que puede tener y la posibilidad de utilizar una prueba de detección no invasiva, estamos de acuerdo con los autores que abogan por realizar este cribado, aunque es un tema no resuelto.

Con respecto al tratamiento, el problema es que no se conoce la historia natural de la evolución de estas lesiones, por lo que no está claro si debemos tratar las MVsn asintomáticas^{1,43}. Por el momento, las indicaciones de tratamiento se consideran las mismas que en los pacientes no diagnosticados de HHT⁴⁵. En caso de decidir no tratarlas, se recomienda realizar un seguimiento con resonancia magnética cada 1-3 años, dada la posibilidad de crecimiento de las malformaciones, como se ha comprobado que ocurre en otros órganos (pulmón)⁴².

Las opciones terapéuticas son la microcirugía, la radiocirugía estereotáxica (para lesiones menores de 3 cm de diámetro) y la embolización, y puede elegirse una u otra o su combinación según las características de las lesiones, su localización, número, y otros factores^{29,43}.

Telangiectasias gastrointestinales

No se conoce bien su frecuencia, pero sí sus consecuencias. Aproximadamente de un 13 a un 33% de los pacientes con HHT presentan hemorragia digestiva^{27,31,48}, lo que permite suponer que su frecuencia es mayor. Sabbà et al³⁰ encontraron telangiectasias gástricas en 16 de 25 pacientes

estudiados (64%), aunque no aclaran si estaban sintomáticos. La hemorragia digestiva se manifiesta a la quinta o sexta décadas de la vida y acarrea una gran morbimortalidad. En un estudio de mortalidad de población danesa con esta enfermedad, de 13 pacientes en los que la HHT contribuyó a la causa de la muerte, en 11 la hemorragia digestiva estaba presente³.

Las telangiectasias se localizan en cualquier parte del tubo digestivo, con más frecuencia en el estómago y el duodeno, y suelen ser múltiples⁴⁹. También están descritas malformaciones arteriovenosas y aneurismas de forma ocasional²³. La hemorragia digestiva aguda es rara, y es más habitual la anemia ferropénica por sangrado crónico. La intensidad de ésta guarda relación con el número de telangiectasias presentes en el paciente⁴⁹. A veces es difícil distinguir si la anemia es consecuencia de las epistaxis o de las lesiones gastrointestinales, ya que con frecuencia la sangre de origen nasal es deglutida, lo que altera las características de las heces y positiviza las pruebas de sangre oculta. Por ello, es importante realizar una anamnesis minuciosa para aclarar la relación temporal de las epistaxis con la alteración de las heces^{48,49}.

El diagnóstico se realiza mediante estudio endoscópico del aparato digestivo. No está indicado realizar pruebas de cribado, ya que no disponemos de tratamientos curativos para las telangiectasias ni medios preventivos para evitar la hemorragia^{48,49}.

El tratamiento es sintomático, y hay que realizar feroterapia y transfusiones de sangre cuando sea preciso. En caso de hemorragia aguda se ha utilizado escleroterapia o ablación local de las lesiones con distintos tipos de láser, y es necesaria la cirugía si estas técnicas no tienen éxito^{49,50}. Un estudio demostró una disminución de los requerimientos transfusionales en pacientes con HHT y telangiectasias gastrointestinales tratadas con láser Nd:YAG, pero fue necesario realizar una media de 6 tratamientos en 2 años por recurrencia de las lesiones, y estos pacientes respondieron peor que los no HHT⁵⁰.

Se han utilizado distintos fármacos por vía oral, como estrógenos-progesterona, danazol y ácido aminocaproico, con resultados dispares^{49,51}. Estaría indicado su uso en los casos que no se controlan con tratamiento sintomático, y debe elegirse uno u otro según las características del paciente.

Malformaciones vasculares hepáticas

La frecuencia de estas lesiones se consideraba del 8-31%⁵². Pero Stabile et al⁵³, en un artículo recientemente publicado, han demostrado una frecuencia del 74%, utilizando como prueba de cribado la TC helicoidal con contraste en una serie de 70 pacientes con HHT no seleccionados. Las lesiones que encuentran son de 4 tipos: cortocircuitos arteriovenosos (arterioportales y arteriosistémicos), telangiectasias, dilatación de vena porta y grandes masas vasculares.

Habitualmente, los pacientes están asintomáticos. Así, de 52 pacientes con estas malformaciones, sólo 2 tenían manifestaciones clínicas (uno presentaba una insuficiencia cardíaca y otro una hematemesis por varices esofágicas) y ninguno mostraba alteraciones de las pruebas de función hepática⁵³. García-Tsao et al⁵² han descrito 3 patrones clínicos sobre la base de 19 pacientes sintomáticos: insuficiencia cardíaca de alto gasto como consecuencia de cortocircuitos arteriovenosos (el más frecuente), síntomas por hipertensión portal y por afeción biliar.

Hasta ahora se ha utilizado la ecografía abdominal con Doppler como prueba de cribado, pero su menor sensibilidad con

respecto a la TC helicoidal ha hecho que esta última la haya desplazado para este propósito³⁰. No está claro que sea necesario realizar estas pruebas, ya que sólo son subsidiarios de tratamiento los pacientes sintomáticos. Pero la alta frecuencia de las malformaciones vasculares hepáticas puede confirmar el diagnóstico en pacientes con HHT probable (que pasarían a ser considerados con HHT definitiva)⁵⁴. La arteriografía sólo estaría indicada cuando se quiera realizar un estudio hemodinámico o con vistas a un trasplante hepático⁵³.

Con respecto al tratamiento, se ha utilizado la embolización o la ligadura de la arteria hepática^{52,55}. Pero la necesidad de realizar varias sesiones de embolización, el hecho de que la mejoría clínica dura poco tiempo después de ésta y, sobre todo, la aparición de casos de muerte por fallo hepático agudo, han llevado a que estas técnicas sean desaconsejadas hasta demostrar su seguridad^{54,56,57}. Por ahora, el trasplante hepático es la única opción terapéutica para los pacientes sintomáticos, y se han llevado a cabo varios intentos con éxito^{57,58}.

Conclusiones

Con frecuencia, los médicos se inhiben ante enfermedades que no conocen bien. La HHT puede ser un buen ejemplo. El propósito de esta revisión era profundizar en el conocimiento de esta enfermedad «no tan rara» y en la que tenemos muchas cosas que ofrecer a los pacientes que la padecen, tanto desde el punto de vista diagnóstico como terapéutico. Por su carácter sistémico, es conveniente formar equipos multidisciplinarios para su manejo, que es lo que nuestro grupo de trabajo está intentando crear. Dentro de este equipo, es necesaria la presencia de especialistas en genética que ayuden a avanzar en el diagnóstico preciso de la enfermedad y, probablemente, en su curación definitiva en un futuro más o menos lejano.

Agradecimientos

Queremos agradecer de forma especial la colaboración de los Dres. Carmelo Bernabeu, Luisa M. Botella y Francisco Sanz-Rodríguez, del Centro de Investigaciones Biológicas (CSIC) de Madrid, en la revisión del artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shovlin CL, Letarte M. Hereditary haemorrhagic telangiectasia and pulmonary arteriovenous malformations: issues in clinical management and review of pathogenic mechanisms. *Thorax*. 1999;54:714-29.
2. Jessurun GA, Kamphuis DJ, Van der Zande FH, Nossent JC. Cerebral arteriovenous malformations in The Netherlands Antilles. High prevalence of hereditary hemorrhagic telangiectasia-related single and multiple cerebral arteriovenous malformations. *Clin Neurol Neurosurg*. 1993;95:193-8.
3. Kjeldsen AD, Vase P, Green A. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: a population-based study of prevalence and mortality in Danish patients. *J Intern Medicine*. 1999;245:31-9.
4. Plauchu H, De Chadarevian JP, Bideau A, Robert JM. Age-related clinical profile of hereditary hemorrhagic telangiectasia in an epidemiologically recruited population. *Am J Med Genet*. 1989;32:291-7.
5. Guttmacher AE, McKinnon WC, Upton MD. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: a disorder in search of the genetics community. *Am J Med Genet*. 1994;52:252-3.
6. Porteous ME, Curtis A, Williams O, Marchuk D, Bhattacharya SS, Burn J. Genetic heterogeneity in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet*. 1994;31:925-6.
7. Morales C, Megía R, Del Valle A, Mazón A, García Mantilla J, Rama J. La enfermedad de Rendu-Osler-Weber (telangiectasia hemorrágica hereditaria). Presentación de 30 casos. *Acta Otorrinolaring Esp*. 1997;48:625-9.
8. Rendu H. Epitaxis répétées chez un sujet porteur de petits angiomes cutanés et muqueux. *Gaz des Hôpitaux Civils et Militaires*. 1986;135:1322-3.
9. Osler W. On a family form of recurring epistaxis, associated with multiple telangiectases of the skin and mucous membranes. *Bull Johns Hopkins Hosp*. 1901;7:333-7.
10. Weber FP. Multiple hereditary developmental angiomas (telangiectases) of the skin and mucous membranes associated with recurring haemorrhages. *Lancet*. 1907;2:160-2.

11. Hanes FM. Multiple hereditary telangiectases causes hemorrhage (hereditary hemorrhagic telangiectasia). *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1909;20:63-73.
12. Braverman IM, Keh A, Jacobson BS. Ultrastructure and three-dimensional organization of the telangiectases of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Invest Dermatol.* 1990;95:422-7.
13. Torsney E, Charlton R, Diamond AG, Burn J, Soames JV, Arthur HM. Mouse model for hereditary hemorrhagic telangiectasia has a generalized vascular abnormality. *Circulation.* 2003;107:1653-7.
14. McAllister KA, Grogg KM, Johnson DW, Gallione CJ, Baldwin MA, Jackson CE, et al. Endoglin, a TGF- β binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1. *Nature Genet.* 1994;8:345-51.
15. Johnson DW, Berg JN, Baldwin MA, Gallione CJ, Marondel I, Yoon SJ, et al. Mutations in the activin receptor-like kinase 1 gene in hereditary haemorrhagic telangiectasia type 2. *Nature Genet.* 1996;13:189-95.
16. Piantanida M, Buscarini E, Dellavecchia C, Minelli A, Rossi A, Buscarini L, et al. Hereditary haemorrhagic Telangiectasia with extensive liver involvement is not caused by either HHT1 or HHT2. *J Med Genet.* 1996;33:441-3.
17. Berg J, Porteous M, Reinhardt D, Gallione C, Holloway S, Umasunthar T, et al. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a questionnaire based study to delineate the different phenotypes caused by endoglin and ALK1 mutations. *J Med Genet.* 2003;40:585-90.
18. Shovlin CL, Gutmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJJ, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet.* 2000;91:66-7.
19. Berg J, Porteous M, Reinhardt D, Gallione C, Holloway S, Umasunthar T, et al. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a questionnaire based study to delineate the different phenotypes caused by endoglin and ALK1 mutations. *J Med Genet.* 2003;40:585-90.
20. McDonald JE, Miller FJ, Hallam SE, Nelson L, Marchuck DA, Ward KJ. Clinical manifestations in a large hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) type 2 kindred. *Am J Med Genet.* 2000;93:320-7.
21. Shah RK, Dhingra JK, Shapshay SM. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: a review of 76 cases. *Laryngoscope.* 2002;112:767-73.
22. Shovlin CL, Winstock AR, Peters AM, Jackson JE, Hughes JMB. Medical complications of pregnancy in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Q J Med.* 1995;88:879-87.
23. Begbie ME, Wallace GMF, Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome). A view from the 21st century. *Postgrad Med J.* 2003;79:18-24.
24. Bergler W, Sadick H, Götte K, Riedel F, Hörmann K. Topical estrogens combined with argon plasma coagulation in the management of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2002;111:222-8.
25. Sabbà C, Gallitelli M, Palasciano G. Efficacy of unusually high doses of tranexamic acid for the treatment of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med.* 2001;345:926.
26. Pérez del Molino A, Zarrabeitia R, Fernandez A, Botella LM. Eficacia del ácido tranexámico en un paciente con telangiectasia hemorrágica hereditaria y epistaxis masiva. *Med Clin (Barc).* 2004;123:118-9.
27. Porteous MEM, Burn J, Proctor SJ. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a clinical analysis. *J Med Genet.* 1992;29:527-30.
28. Mager JJ, Westermann CJJ. Value of capillary microscopy in the diagnosis of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Arch Dermatol.* 2000;136:732-4.
29. Gutmacher AE, Marchuk DA, White RI Jr. Current concepts: hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med.* 1995;333:918-24.
30. Sabbà C, Pasculli G, Cirulli A, Gallitelli M, Virgilio G, Guastamacchia E, et al. Rendu-Osler-Weber disease: experience with 56 patients. *Ann Ital Med Int.* 2002;17:173-9.
31. Haitjema T, Disch F, Overtoom TTC, Westermann CJJ. Screening family members of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Med.* 1995;99:519-24.
32. White RI Jr, Pollock JS. Pulmonary arteriovenous malformations: diagnosis with three-dimensional helical CT- a breakthrough without contrast media. *Radiology.* 1994;191:613-4.
33. Koppen S, Korver CR, Dalinghaus M, Westermann CJ. Neonatal pulmonary arteriovenous malformation in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002;87:226F-7F.
34. Kjeldsen AD, Oxhøj H, Andersen PE, Elle B, Jacobsen JP, Vase P. Pulmonary arteriovenous malformations: screening procedures and pulmonary angiography in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Chest.* 1999;116:432-9.
35. Nanthakumar K, Graham AT, Robinson TI, Grande P, Pugash RA, Clarke JA, et al. Contrast echocardiography for detection of pulmonary arteriovenous malformations. *Am Heart.* 2001;141:243-6.
36. Lee WL, Graham AF, Pugash RA, Hutchison SJ, Grande P, Hyland RH. Contrast echocardiography remains positive after treatment of pulmonary arteriovenous malformations. *Chest.* 2003;123:351-8.
37. Mager JJ, Overtoom TTC, Blauw H, Lammers JWJ, Westermann CJJ. Embolotherapy of pulmonary arteriovenous malformations: long-term results in 112 patients. *J Vasc Interv Radiol.* 2004;15:451-6.
38. Sagara K, Miyazono N, Inoue H, Ueno K, Nishida H, Nakajo M. Recanalization after coil embolotherapy of pulmonary arteriovenous malformations: study of long-term outcome and mechanism for recanalization. *AJR.* 1998;170:727-30.
39. Svetliza G, De la Canal A, Beveraggi E, Giacoia A, Ruiz C, Caruso E, et al. Lung transplantation in a patient with arteriovenous malformations. *J Heart Lung Transplant.* 2002;21:506-8.
40. Abdalla SA, Gallione CJ, Barst RJ, Horn EM, Knowles JA, Marchuk DA, et al. Primary pulmonary hypertension in families with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Eur Respir J.* 2004;23:373-7.
41. Chaouat A, Coulet F, Simonneau G, Weitzenbaum E, Soubrier R, Humbert M. Endoglin germline mutation, hereditary hemorrhagic telangiectasia and dextenfluramine-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:842A.
42. Fulbright RK, Chaloupka JC, Putman ChM, Sze GK, Merriam MM, Lee GK, et al. MR of hereditary hemorrhagic telangiectasia: prevalence and spectrum of cerebrovascular malformations. *Am J Neuroradiol.* 1998;19:477-84.
43. Willemsse RB, Mager JJ, Westermann CJJ, Overtoom TTC, Mauser H, Wolbers JG. Bleeding risk of cerebrovascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Neurosurg.* 2000;92:779-84.
44. Morgan T, McDonald J, Anderson CH, Ismail M, Miller F, Mao R, et al. Intracranial hemorrhage in infants and children with hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome). *Pediatrics.* 2002;109:12E.
45. Maher CO, Piepgras DG, Brown RD, Friedman JA, Pollock BE. Cerebrovascular manifestations in 321 cases of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Stroke.* 2001;32:877-82.
46. Easey AJ, Wallace GM, Hughes JM, Jackson JE, Taylor WL, Shovlin CL. Should asymptomatic patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT) be screened for cerebral vascular malformations? Data from 22,061 years of HHT patient life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74:743-8.
47. Mandzia J, Henderson K, Faughnan M, White R Jr. Compelling reasons to screen brain in HHT. *Stroke.* 2001;32:2957-8.
48. Kjeldsen AD, Kjeldsen J. Gastrointestinal bleeding in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Gastroenterology.* 2000;95:415-8.
49. Longacre AV, Gross CP, Gallitelli M, Henderson KJ, White RI Jr, Proctor DD. Diagnosis and management of gastrointestinal bleeding in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:59-65.
50. Sargeant JR, Loizou LA, Rampton D, Tulloch M, Bown SG. Laser ablation of upper gastrointestinal vascular ectasias: long term results. *Gut.* 1993;34:470-5.
51. Van Cutsem E, Rutgeerts P, Vantrappen G. Treatment of bleeding gastrointestinal vascular malformations with oestrogen-progesterone. *Lancet.* 1990;335:953-5.
52. Garcia-Tsao G, Korzenik JR, Young L, Henderson KJ, Jain D, Ryrd B, et al. Liver disease in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med.* 2000;343:931-6.
53. Stabile Ianora AA, Meneo M, Sabbà, Cirulli A, Rotondo A, Angelelli G. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: Multi-detector row helical CT assessment of hepatic involvement. *Radiology.* 2004;230:250-9.
54. Saluja S, White RI. Hereditary hemorrhagic telangiectasia of the liver: Hyperperfusion with relative ischemia- poverty amidst plenty. *Radiology.* 2004;230:25-7.
55. Chavan A, Galanski M, Wagner S, Caselitz M, Schlitt HJ, Gratz KF, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: effective protocol for embolization of hepatic vascular malformations-experience in five patients. *Radiology.* 1998;209:735-9.
56. Miller FJ, Jr, Whiting JH, Korzenik JR, White RI. Caution with use of hepatic embolization in the treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Radiology.* 1999;213:928-30.
57. Pfizmann R, Heise M, Langrehr JM, Jonas S, Steinmüller T, Podrabsky P, et al. Liver transplantation for treatment of intrahepatic Osler's disease: first experiences. *Transplantation.* 2001;72:237-41.
58. Boillot O, Bianco F, Viale JP, Mion F, Mechet I, Gille D, et al. Liver transplantation resolves the hyperdynamic circulation in hereditary hemorrhagic telangiectasia with hepatic involvement. *Gastroenterology.* 1999;116:187-92.