

Síndrome de Rendu-Osler-Weber o Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (HHT): Descripción de dos casos y revisión de la literatura

Di Cosola M*, Cazzolla AP*, Scivetti M*, Testa NF*, Lo Muzio L*, Favia G**
Carrillo de Albornoz A***, Bascones A***

RESUMEN

El síndrome de Rendu-Osler-Weber, también conocido como Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria, 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 endogлина (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.

El diagnóstico inicial de 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.

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.

Palabras clave: Síndrome Rendu-Osler-Weber. Telangiectasia hemorrágica hereditaria (HHT). Displasia vascular multisistémica. Malformaciones arteriovenosas.

ABSTRACT

Rendu-Osler-Weber syndrome, also known as Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT), is a vascular disorder with a prevalence estimated in one in 5-8.000 individuals. It is a dominant autosomic transmission determining multisystemic vascular dysplasia, which has been mapped to two genes, HHT1 and HHT2, determined by mutations of the endoglin (ENG) gene, localized to the chromosome 9, and by mutations of the activin receptor-like kinase 1 (ALK1) gene, localized on the chromosome 12. The 95% of affected present recurrent epistaxis, with a mean age of first event at about 12 years, generally the nosebleed frequency and severity increase with age and usually it is associated with pulmonary AVM and/or multiple telangiectases of gastrointestinal apparatus, of the hands, face, and oral cavity and others visceral involvement.

The first diagnosis of HHT is still based on the presence of clinical signs and family history; for the molecular diagnosis of HHT is necessary sequencing the entire coding regions of the ALK1 and ENG genes.

The genetic test is positive not in the 100% of all patients with clinical diagnosis of HHT, but it is also possible not find in the same family group the common mutation.

We review the literature and report 2 cases with oral manifestation, on the tongue and on the inferior lip, without others systemic HHT lesions, treated in our Department for general odontoiatric problems.

Key words: Rendu-Osler-Weber syndrome. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT). Multisystemic vascular dysplasia. Arteriovenous malformations.

Aceptado para publicación: Mayo 2005.

* Departamento de Ciencias Odontológicas y Cirugía. Universidad de Bari, Italia.

** Departamento de Ciencias Odontológicas y Cirugía. Universidad de Foggia, Italia.

*** Departamento de Medicina y Cirugía Bucofacial. Universidad Complutense. Madrid, España.

Di Cosola M, Cazzolla AP, Scivetti M, Testa NF, Lo Muzio L, Favia G, Carrillo de Albornoz A, B ascones A. Síndrome de Rendu-Osler-Weber o Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (HHT): Descripción de dos casos y revisión de la literatura. *Av. Odontostomatol* 2005; 21-6: 297-310.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Rendu-Osler-Weber, también conocido como Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (HHT), es un desorden vascular caracterizado la presencia de telangiectasias y malformaciones arteriovenosas (MAV) o conexiones directas que predisponen a la comunicación arteriovenosa y a la hemorragia.

Se trata de una alteración vascular displásica multisistémica de carácter autosómico dominante. En su patogénesis están implicados dos genes, HHT1 y HHT2, los cuales determinan dos formas diferentes de una misma enfermedad. La variante HHT1 se origina por mutaciones en el gen endogлина (ENG), localizado en el brazo largo del cromosoma 9 (9q33-q34.1) (1, 2), mientras que HHT2 es causado por mutaciones en el gen ALK1, localizado en el brazo largo del cromosoma 12 (12q11-q14) (3).

Se presentan dos casos de telangiectasia hemorrágica hereditaria con manifestaciones orales en la lengua y en el labio inferior, sin otras lesiones sistémicas asociadas.

PACIENTES Y MÉTODOS

Dos pacientes, un hombre y una mujer, con HHT fueron referidos a nuestro centro (Fig. 1, 2). Presentaban edades de 49 y 57 años respectivamente y se caracterizan por ser el primer caso diagnosticado de HHT en su grupo familiar. Se evaluaron los registros clínicos, parámetros diagnósticos, tratamiento y seguimiento de estos dos pacientes.



Fig. 1. Telangiectasia en superficie dorsal de lengua.



Fig. 2. Telangiectasia en mucosa labial.

Los parámetros diagnósticos tomados en consideración para descartar patología sistémica asociada fueron: ecocardiografía de contraste para descar-

tar comunicaciones intrapulmonares (29), tomografía computerizada, resonancia magnética del cerebro, auscultación y ecografía hepática. Ambos pacientes fueron diagnosticados de HHT1 y HHT2 por diagnóstico molecular.

El primer caso descrito concierne a la paciente de 57 años, que presentaba tras el examen oral tres raíces necróticas. El diagnóstico molecular de HHT1 había sido confirmado hacía pocos años atrás, aunque el diagnóstico clínico de sospecha le fue dado a los 19 años de edad. Las únicas manifestaciones de HHT junto con la epitaxis (15 veces por mes) aparecen en la cavidad oral, especialmente en la lengua, ya que no se pudo confirmar ninguna otra manifestación sistémica. Se trata del primer caso en su familia con este tipo de patología, excluyendo un pariente que vive en otro país.

El segundo caso descrito es el de un hombre de 49 años de edad que presentaba el tercer molar superior izquierdo impactado. Había sido diagnosticado recientemente de HHT2 por análisis molecular, aunque el diagnóstico clínico también lo obtuvo 30 años atrás. La epitaxis estaba presente con una frecuencia aproximada de 18 veces al mes, aunque la principal manifestación de la enfermedad aparecía en el labio inferior. No se encontraron otros signos de HHT confirmados tras la exploración. También era el primer caso en su familia en el cual aparecía esta patología.

Para la extracción del 28 se pautó profilaxis antibiótica con amoxicilina, con una dosis de 2 gramos/día durante 4 días previo a la exodoncia, junto con otros 6 días tras el tratamiento quirúrgico. La exodoncia se realizó con procedimientos convencionales empleando Mepivacaína como anestésico. La hemorragia se detuvo con sutura simple y compresión con gasa. Un seguimiento de tres meses fue suficiente para confirmar los resultados y la buena cicatrización de los tejidos.

DISCUSIÓN

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 endogлина parece ser necesario para mantener el equilibrio (4, 5). 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 (6). 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 (7). 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 (8). Estudios recientes en ratones muestran que el incremento del factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF) (9) determina la formación de microvasos anormales en ENG heterocigotos (10). Sadick y cols. encontraron que VEGF se expresa no solo en el plasma, sino también en la mucosa nasal de los pacientes con HHT (11).

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 epitaxis 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 epitaxis (12-13).

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 (14). Las trombosis o embolias son complicaciones de las malformaciones arteriovenosas y pueden aumentar con el paso del tiempo (15). Las malformaciones arteriovenosas pulmonares ocurren aproximadamente en el 30% de los individuos con HHT (16, 17). 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 (18). Las MAV del sistema nervioso central pueden ser congénitas.

En el 10% de los pacientes con HHT (19, 20) están presentes las MAV cerebrales, las cuales pueden presentarse a cualquier edad en forma de infartos, dolores de cabeza o hemorragia intracraneal (21, 22).

El 1% presenta MAV espinales que pueden causar hemorragia subaracnoidea, mielopatía progresiva, dolor radicular o alteraciones en esfínteres (23). Es posible encontrar comunicaciones hepáticas con una alta tasa de fracaso cardíaco, hipertensión portal, enfermedad biliar y encefalopatía portosistémica (24-27). Un estudio reciente ha identificado por tomografía computerizada anomalías hepáticas en el 78% de pacientes con HHT (26), inclusive en casos asintomáticos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico inicial de HHT continúa basándose en la presencia de signos clínicos compatibles junto con la historia familiar (28). Para el diagnóstico molecular es necesario secuenciar las regiones codificantes

completas de los genes ALK1 y ENG, a pesar de que sólo es posible diagnosticar HHT en el 70% de los casos, ya que se han detectado nuevas variaciones en secuencias de desconocida significancia clínica.

El test genético no es positivo en el 100% de todos los pacientes con HHT, siendo posible encontrar mutaciones diferentes en el mismo grupo familiar (11). Estudios futuros aclararán los motivos de esta discrepancia.

TRATAMIENTO

El principal procedimiento adoptado con estos pacientes es el tratamiento sintomático del sangrado oral y nasal, junto con la prevención de las posibles complicaciones, tales como hemorragia interna, pulmonar y cerebral por MAV. El principal procedimiento para el diagnóstico de HHT es el examen clínico minucioso, valorando la presencia de telangiectasias en la cavidad oral y nasal. Para una evaluación sistémica es necesaria una ecocardiografía de contraste para descartar shunts pulmonares (29), tomografía computerizada, resonancia magnética cerebral, auscultación y ecografía hepática.

Para reducir el riesgo de fenómenos embólicos, las MAV pulmonares en las que el diámetro del vaso sea mayor de 3 mm deberán ser cateterizadas, siendo necesario el seguimiento de estas lesiones debido a que pueden crecer de tamaño con el tiempo (16). Todos los procedimientos quirúrgicos para tratar las MAV pulmonares, cerebrales y hepáticas son muy peligrosos por el alto riesgo de hemorragia, defectos neurológicos o inclusive muerte que entrañan. Por estas razones, no existen protocolos quirúrgicos para tratar las lesiones de HHT, valorando en cada caso individual el tratamiento a seguir en función del riesgo. El sangrado gastrointestinal se trata con suplementos de hierro, etinilestradiol/noretindrona, danazol, ácido aminocaproico o más recientemente, por aplicación endoscópica del láser (30).

La anemia puede ser controlada de forma oral o parenteral con hierro o bien con transfusiones sanguíneas. El mejor manejo de las epitaxis leves es la aplicación diaria de lubricantes nasales, y en caso de sangrado nasal moderado es aconsejable el empleo

del láser (30, 31), aunque para las formas severas puede ser necesario el uso de injertos de piel (32).

Las manifestaciones en la piel generalmente no requieren tratamiento, pero en caso de sangrado o por motivos estéticos pueden ser eliminadas con láser. Los pacientes deberán evitar los medicamentos que interfieran con la coagulación.

CONCLUSIONES

Se acepta comúnmente que las MAV pulmonares (33, 34) son más frecuentes en HHT1, y que los desórdenes hepáticos son más frecuentes en HHT2 (35-37), aunque la mayoría de las manifestaciones, como las orales, son frecuentes en ambos subtipos. Sin embargo, existen pacientes con HHT2 y MAV pulmonares, y pacientes con HHT1 y manifestaciones hepáticas, por lo que en ocasiones no se corresponde el diagnóstico genético con el comportamiento clínico (36-38).

La peculiaridad de las características de esta patología dificulta su manejo tanto por las diferentes regiones anatómicas donde se manifiesta como por el riesgo que en ocasiones entraña su terapia. Por estos motivos, es importante hacer una completa exploración de estos pacientes para plantear el tratamiento más adecuado en cada caso.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. 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.
3. Johnson DW, Berg JN, Gallione CJ, McAllister KA, Warner JP, Helmbold EA, et al. A second locus for hereditary hemorrhagic telangiectasia

maps to chromosome 12. *Genome Res* 1995; 5: 21-8.

4. Goumans MJ, Valdimarsdottir G, Itoh S, Rosendahl A, Sideras P, ten Dijke P. Balancing the activation state of the endothelium via two distinct TGF- β type I receptors. *EMBO J* 2002; 21: 1743-53.
5. Goumans MJ, Valdimarsdottir G, Itoh S, Lebrin F, Larsson J, Mummery C, et al. Activin receptor-like kinase (ALK)1 is an antagonistic mediator of lateral TGF β /ALK5 signaling. *Mol Cell* 2003; 12: 817-28.
6. 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.
7. Urness LD, Sorensen LK, Li DY. Arteriovenous malformations in mice lacking activin receptor-like kinase-1. *Nat Genet* 2000; 26: 328-31.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. McDonald J, Bayrak-Toydemir P. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *haematologica* 2005; 90: 728-32
12. Plauchu H, de Chadarevian JP, Bideau A, Robert JM. Age-related clinical profile of hereditary haemorrhagic telangiectasia in an epidemiologically

- recruited population. *Am J Med Genet* 1989; 32: 291-7.
13. Porteous M, Burn J, Proctor S. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a clinical analysis. *J Med Genet* 1992; 29: 527-30.
 14. Kjeldsen A, Kjeldsen J. Gastrointestinal bleeding in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Gastroenterology* 2000; 95: 415-8.
 15. Vase P, Holm M, Arendrup H. Pulmonary arteriovenous fistulas in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Acta Med Scand* 1985; 218: 105-9.
 16. Haitjema T, Disch F, Overtoom T, Westermann C, Lammers J. Screening family members of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Med* 1995; 99: 519-24.
 17. Kjeldsen A, Oxhøj H, Andersen P, Green A, Vase P. Prevalence of pulmonary arteriovenous malformations (PAVMs) and occurrence of neurological symptoms in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT). *J Int Med* 2000; 248: 255-62.
 18. Shovlin C, Winstock A, Peters A, Jackson J, Hughes J. Medical complications of pregnancy in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Q J Med* 1995; 88: 879-87.
 19. Haitjema T, Disch F, Overtoom T, Westermann C, Lammers J. Screening family members of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Med* 1995; 99: 519-24.
 20. Fulbright R, Chaloupka J, Putman C, Sze G, Merriam M, Lee G, et al. MR of hereditary hemorrhagic telangiectasia: prevalence and spectrum of cerebrovascular malformations. *Am J Neurol Radiol* 1998; 19: 477-84.
 21. Matsubara S, Manzia J, ter Brugge K, Willinsky R, Montanera W, Faughnan M. Angiographic and clinical characteristics of patients with cerebral arteriovenous malformations associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Neuroradiology* 2000; 21: 1016-20.
 22. Willemse R, Mager J, Westermann C, Overtoom T, Mauser H, Wolbers J. Bleeding risk of cerebrovascular malformation in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Neurosurg* 2000; 92: 779-84.
 23. Mont'Alverne F, Musacchio M, Tolentino V, Belzile F, Riquelme C, Tournade A. Giant spinal perimedullary fistula in hereditary haemorrhagic telangiectasia: diagnosis, endovascular treatment and review of the literature. *Neuroradiology* 2003; 45: 830-6.
 24. Garcia-Tsao G, Korzenik J, Young L, Henderson K, Jain D, Byrd B, et al. Liver disease in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2000; 343: 931-6.
 25. Memeo M, Stabile Ianora AA, Scardapane A, Buonamico P, Sabba C, Angelelli G. Hepatic involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Abdom Imaging* 2004; 29: 211-20.
 26. Stabile Ianora AA, Memeo M, Sabba C, Cirulli A, Rotondo A, Angelelli G. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: multidetector row helical CT assessment. *Radiology* 2004; 23: 250-9.
 27. Saluja S, White RI. Hereditary hemorrhagic telangiectasia of the liver; hyperperfusion with relative ischemia: poverty amidst plenty? *Radiology* 2004; 230: 25-7.
 28. Shovlin C, Guttmacher A, Buscarini E, Faughnan M, Hyland R, Westermann C, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber Syndrome). *Am J Med Genet* 2000; 91: 66-7.
 29. Nanthakumar K, Graham A, Robinson T, Grande P, Pugash R, Clarke J, et al. Contrast echocardiography for detection of pulmonary arteriovenous malformations. *Am Heart J* 2001; 141: 243-6.
 30. Longacre A, Gross C, Gallitelli M, Henderson K, White R, Proctor D. Diagnosis and management of gastrointestinal bleeding in patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Gastroenterology* 2003 98: 59-65.

30. Parkin J, Dixon JA. Laser photocoagulation in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1981; 89: 204-8.
31. Shapshay S, Oliver P. Treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia by Nd-Yag laser photocoagulation. *Laryngoscope* 1984; 94: 1554-6.
32. Saunders, W. Septal dermoplasty for control of nosebleeds caused by hereditary hemorrhagic telangiectasia or septal perforations. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1960; 64: 500-6.
33. Berg J, Guttmacher A, Marchuk D, Porteous M. Clinical heterogeneity in hereditary hemorrhagic telangiectasia: are pulmonary arteriovenous malformation more common in families linked to endoglin? *J Med Genet* 1996; 33: 256-7.
34. Heutink P, Haitjema T, Breedveld G, Janssen B, Sandkuijl L, Bontekoe C, et al. Linkage of hereditary haemorrhagic telangiectasia to chromosome 9q34 and evidence for locus heterogeneity. *J Med Genet* 1994; 31: 933-6.
35. Buscarini E, Buscarini L, Danesino C, Pinatanida M, Civardi G, Quaretti P, et al. Hepatic vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: Doppler sonographic screening in a large family. *J Hepato* 1997; 26: 111-8.
36. McDonald J, Miller F, Hallam S, Nelson L, Marchuk D, Ward K. Clinical manifestations in a large hereditary hemorrhagic telangiectasia type 2 kindred. *Am J Med Genet* 2000;93:320-7.
37. Olivieri C, Mira E, Delu G, Pagella F, Zambelli A, Malvezzi L, et al. Identification of 13 new mutations in the ACVRL1 gene in a group of 52 unselected Italian patients affected by hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet* 2002; 39: E39.
38. Abdalla S, Geisthoff U, Bonneau D, Plauchu H, McDonald J, Kennedy S, et al. Visceral manifestations in hereditary haemorrhagic telangiectasia type 2. *J Med Genet* 2003;40:494-502.