

Carta al editor

Valeria Atenea Costa Barney,^{1*} Alexander Castañeda Ladino.²

¹ Gastroenteróloga, Hospital Universitario San Ignacio, Profesora Ad Honorem, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

² Fellow segundo año en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

*Correspondencia: atenea.costa@gmail.com

Fecha recibido: 24/07/19
Fecha aceptado: 26/07/19

Señor editor:

Con relación al artículo original “Diagnóstico y tratamiento de pacientes con telangiectasia hemorrágica hereditaria (Síndrome de Rendu-Osler-Weber) en un hospital universitario en Colombia” del doctor Mosquera y colaboradores, quisimos, respetuosamente, hacer una serie de aportes sobre los siguientes puntos: diagnóstico genético, manifestaciones clínicas, y manejo médico y endoscópico.

El síndrome de Rendu-Osler-Weber, también conocido como telangiectasia hemorrágica hereditaria (*Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia*, HHT), es una enfermedad con un patrón de herencia autosómico dominante, caracterizada por la presencia de telangiectasias y malformaciones arteriovenosas (1).

Hasta la fecha, los criterios de Curazao siguen siendo los parámetros para tener en cuenta en el momento del diagnóstico. Se ha informado que estos criterios son particularmente útiles en dos situaciones: en discriminar a los adultos mayores no afectados, y en adultos jóvenes y niños. Es aquí cuando las pruebas genéticas cumplen un papel importante, considerando que, aunque estas no son de amplia disponibilidad y son de alto costo, no deben ser subestimadas a la hora de realizar un diagnóstico certero. Las alteraciones descritas relacionadas con la endoglina (ENG para HHT tipo 1) y el gen del receptor tipo A de activina (ACVRL1 para HHT tipo 2), genes que representan la mayoría de los casos de HHT y generan productos proteicos que influyen en la señalización TGF- β en las células endoteliales vasculares. Los datos reportados muestran tasas de detección con una sensibilidad para mutación de la secuencia de ENG y ACVRL1 hasta del 75 % (1, 2). También consideramos estas pruebas relevantes, ya que existe una asociación de acuerdo con el genotipo alterado, siendo de mayor gravedad la de los pacientes con genotipo HHT tipo 1 (muestran una mayor prevalencia de malformaciones arteriovenosas pulmonares y más gravedad en los episodios de hemorragia gastrointestinal) frente a los pacientes con HHT tipo 2. No se han demostrado cambios significativos en la gravedad de la epistaxis, la edad de presentación y los cambios en la mortalidad (3).

Por otro lado, nos parece relevante describir en más detalle las manifestaciones clínicas, así como la frecuencia de presentación de estas, ya que son datos que podrían ayudar al clínico a sospechar esta enfermedad, que de entrada se clasificaría como una enfermedad huérfana. Se describe que al menos el 90 % de los pacientes cursan con hemorragias nasales; a nivel gastrointestinal, el 80 % de los pacientes con HHT tienen telangiectasias

gástricas o del intestino delgado, y solo el 25-30 % desarrollarán sangrado manifiesto, el cual tiende a presentarse en la quinta a sexta década de la vida (rara vez antes de los 40 años) (1, 4). Estos datos son similares a los encontrados en el estudio del doctor Mosquera y colaboradores. Es importante tener en cuenta otras manifestaciones, como las cardíacas, las cuales tienen baja prevalencia (infarto agudo de miocardio y arritmias). Esta última es la manifestación cardíaca más frecuente (5). También existe evidencia de que estos pacientes tienen mayor prevalencia de hiperplasia nodular focal hepática (6). Complementamos estos datos clínicos que no fueron discutidos en los pacientes de la serie publicada.

Como parte de la revisión de la bibliografía disponible, quisimos complementar lo referente al manejo clínico y endoscópico. Se ha descrito que la suplementación con hierro por vía oral o parenteral podría ser suficiente e incluso se define como el tratamiento de primera línea para la anemia leve y el sangrado crónico de los pacientes con HHT (1). Dentro de los tratamientos farmacológicos descritos se incluyen la terapia hormonal (preparaciones de estrógeno/progesterona o danacrina) (7). Como segunda línea, se han manejado los antifibrinolíticos (ácido aminocaproico o ácido tranexámico) (8); también hay reportes con tamoxifeno, interferón, talidomida y sirolimus (9).

En la terapia endoscópica se ha descrito el láser ND-YAG y argón plasma (APC), este último considerado como el método más eficaz disponible en la actualidad. No se recomienda realizar múltiples intentos en la terapia endoscópica local debido al riesgo aditivo de eventos adversos sin beneficio adicional (1, 7, 10). También existen datos a favor del uso de N-acetilcisteína como agente antioxidante, sin embargo, faltan estudios controlados prospectivos que evalúen su eficacia, ya que ahora se considera como una posibilidad de manejo prometedora (11).

No debemos dejar a un lado las pautas recientes de abordaje, las cuales sugieren un enfoque basado en cinco medidas específicas: detección de malformaciones arteriovenosas pulmonares (MAV), consejos sobre hemorragia nasal, evaluación de la deficiencia de hierro, profilaxis antibiótica antes de procedimientos dentales y quirúrgicos, y asesoramiento sobre el embarazo; todo esto con el fin de optimizar la buena atención e impactar en la morbimortalidad. Se conoce que la mayoría de los embarazos con HHT se desarrollan normalmente, y las complicaciones mayores son poco frecuentes con una mejor supervivencia si la HHT es reconocida y abordada de manera previa a la gestación (10, 12).

En la Clínica Mayo tienen la mayor experiencia hasta la fecha en el manejo del sangrado relacionado con HHT con bevacizumab intravenoso. En general es bien tolerado, pero como efecto adverso relevante está la hipertensión

arterial, la cual suele tener un curso benigno con una buena respuesta al manejo médico exitoso. Desde la perspectiva costo-beneficio y al poner en la balanza las transfusiones, el tiempo de hospitalización y las infusiones de hierro, la terapia biológica podría favorecer como un enfoque terapéutico futuro más temprano (4). En informes del uso de pazopanib en pacientes refractarios a bevacizumab, se ha propuesto como una alternativa, sin embargo, a la fecha, faltan más estudios controlados y prospectivos que den cuenta de su eficacia (13).

A pesar de la evidencia limitada, hasta el 2011 no existían datos que favorecieran medidas nutricionales o modificaciones en el estilo de vida en esta enfermedad (1). Sin embargo, en 2013, Silva y colaboradores sugieren que la humidificación de la habitación, la lubricación nasal y los tratamientos con solución salina podría mostrar un beneficio en el control de epistaxis asociada a HHT. También sugieren que modificar la ingesta de ciertos alimentos con alto contenido de salicilatos o con actividad natural antiplaquetaria (incluyendo vino tinto, especias, chocolate, café y ciertas frutas, ajo, jengibre, ginseng, ginkgo biloba) podría traer un beneficio (14).

REFERENCIAS

1. Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, Geisthoff UW, McDonald J, Proctor DD, et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet.* 2011 Feb;48(2):73-87. doi: 10.1136/jmg.2009.069013.
2. Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev.* 2010 Nov;24(6):203-19. doi: 10.1016/j.blre.2010.07.001.
3. Kjeldsen AD, Møller TR, Brusgaard K, Vase P, Andersen PE. Clinical symptoms according to genotype amongst patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Intern Med.* 2005 Oct;258(4):349-55. doi: 10.1111/j.1365-2796.2005.01555.x.
4. Iyer VN, Apala DR, Pannu BS, Kotecha A, Brinjikji W, Leise MD, et al. Intravenous Bevacizumab for Refractory Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia-Related Epistaxis and Gastrointestinal Bleeding. *Mayo Clin Proc.* 2018 Feb;93(2):155-166. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.11.013.
5. Shovlin CL, Awan I, Cahilog Z, Abdulla FN, Guttmacher AE. Reported cardiac phenotypes in hereditary hemorrhagic telangiectasia emphasize burdens from arrhythmias, anemia and its treatments, but suggest reduced rates of myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2016 Jul 15;215:179-85. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.04.006.
6. Buscarini E, Danesino C, Plauchu H, de Fazio C, Olivieri C, Brambilla G, et al. High prevalence of hepatic focal nodular hyperplasia in subjects with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Ultrasound Med Biol.* 2004 Sep;30(9):1089-97. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2004.08.004.

7. van Cutsem E, Rutgeerts P, Vantrappen G. Treatment of bleeding gastrointestinal vascular malformations with oestrogen-progesterone. *Lancet*. 1990 Apr 21;335(8695):953-5. doi: 10.1016/0140-6736(90)91010-8.
8. Gaillard S, Dupuis-Girod S, Boutitie F, Rivière S, Morinière S, Hatron PY, et al. Tranexamic acid for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia patients: a European cross-over controlled trial in a rare disease. *J Thromb Haemost*. 2014 Sep;12(9):1494-502. doi: 10.1111/jth.12654.
9. Skaro AI, Marotta PJ, McAlister VC. Regression of cutaneous and gastrointestinal telangiectasia with sirolimus and aspirin in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Ann Intern Med*. 2006 Feb 7;144(3):226-7. doi: 10.7326/0003-4819-144-3-200602070-00030.
10. Shovlin CL, Sodhi V, McCarthy A, Lasjaunias P, Jackson JE, Sheppard MN. Estimates of maternal risks of pregnancy for women with hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): suggested approach for obstetric services. *BJOG*. 2008 Aug;115(9):1108-15. doi: 10.1111/j.1471-0528.2008.01786.x.
11. de Gussem EM, Snijder RJ, Disch FJ, Zanen P, Westermann CJ, Mager JJ. The effect of N-acetylcysteine on epistaxis and quality of life in patients with HHT: a pilot study. *Rhinology*. 2009 Mar;47(1):85-8.
12. Shovlin CL, Buscarini E, Kjeldsen AD, Mager HJ, Sabba C, Droegge F, et al. European Reference Network For Rare Vascular Diseases (VASCERN) Outcome Measures For Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia (HHT). *Orphanet J Rare Dis*. 2018 Aug 15;13(1):136. doi: 10.1186/s13023-018-0850-2.
13. Parambil JG, Woodard TD, Koc ON. Pazopanib effective for bevacizumab-unresponsive epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope*. 2018 Oct;128(10):2234-2236. doi: 10.1002/lary.27129.
14. Silva BM, Hosman AE, Devlin HL, Shovlin CL. Lifestyle and dietary influences on nosebleed severity in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope*. 2013 May;123(5):1092-9. doi: 10.1002/lary.23893.