

## Telangiectasia Hereditária Hemorrágica: Causa Rara de Hipertensão Pulmonar?

*Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: Rare Cause of Pulmonary Hypertension?*

Rui Providência, Maria do Carmo Cachulo, Gisela Veríssimo Costa, Joana Silva, Carlos Graça Lemos, A.M. Leitão-Marques

Coimbra's Hospital Center, Cardiology Department, Coimbra - Portugal

Uma mulher de 73 anos foi admitida ao Pronto-Socorro com insuficiência cardíaca predominantemente direita e anemia. Após avaliação clínica e imagiológica, um diagnóstico de hipertensão pulmonar (HP) associado com telangiectasia hemorrágica hereditária (THH) foi confirmado. A resposta inicial à terapia com bosentan mais sildenafil foi boa, incluindo melhora na Classe Funcional e redução do edema, permitindo que ela recebesse alta hospitalar. Infelizmente, a paciente faleceu devido à sua condição básica, antes que o efeito do tratamento combinado pudesse ser completamente avaliado. A HP deve ser considerada em pacientes com THH e o screening para HP deve ser conduzido nesses pacientes e em seus familiares.

A 73-year-old woman was admitted to the emergency room with predominantly right-sided heart failure and anemia. Following clinical and imagiological evaluation, a diagnosis of pulmonary hypertension (PH) associated with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT) was confirmed. The initial response to bosentan plus sildenafil was good, including improvement in functional class and reduction of edema, allowing her to be discharged. Unfortunately, the patient died, due to her underlying condition, before the effects of the combination treatment could be fully assessed. PH should be considered in patients with HHT and screening for pulmonary hypertension should be performed in these patients and their relatives.

### Introdução

A síndrome de Rendu-Osler-Weber, também conhecida como telangiectasia hemorrágica hereditária (THH), foi primeiramente descrita por Osler, Rendu e Hanes no século 19<sup>1-4</sup>. É uma doença autossômica dominante, com uma prevalência de < 5 em 8,000<sup>5</sup> e é causada por mutações nos genes que codificam os receptores de sinalização do fator beta de transformação do crescimento (TGF- $\beta$ ), endoglin e da activina receptor-like kinase 1 (ALK1)<sup>1</sup>.

A síndrome é caracterizada por telangiectasias que afetam a pele e as membranas mucosas, mais frequentemente as mãos, os pés, lábios, língua e conjuntiva. Epistaxes espontâneas e de repetição frequentemente estão presente, bem como hemorragias gastrointestinais que causam anemia ferropriva. As técnicas diagnósticas de imagem também revelaram anomalias arteriovenosas pulmonares (30% dos pacientes), hepáticas (<30%) ou cerebrais (10-20%)<sup>6,7</sup>. A definição diagnóstica de Shovin e cols.<sup>8</sup> de THH requer a presença de pelo menos três dos

seguintes: epistaxe, telangiectasias, anomalias vasculares viscerais ou histórico familiar da doença<sup>8</sup>. Alguns pacientes com THH também apresentam complicações pulmonares tais como hipertensão pulmonar. Essas são mais comuns em pacientes com mutações no gene *ALK-1*<sup>9</sup> – também associadas com outras formas genéticas de hipertensão pulmonar primária – embora a prevalência precisa não seja conhecida.

Descrevemos o caso de uma paciente idosa com THH e hipertensão pulmonar grave.

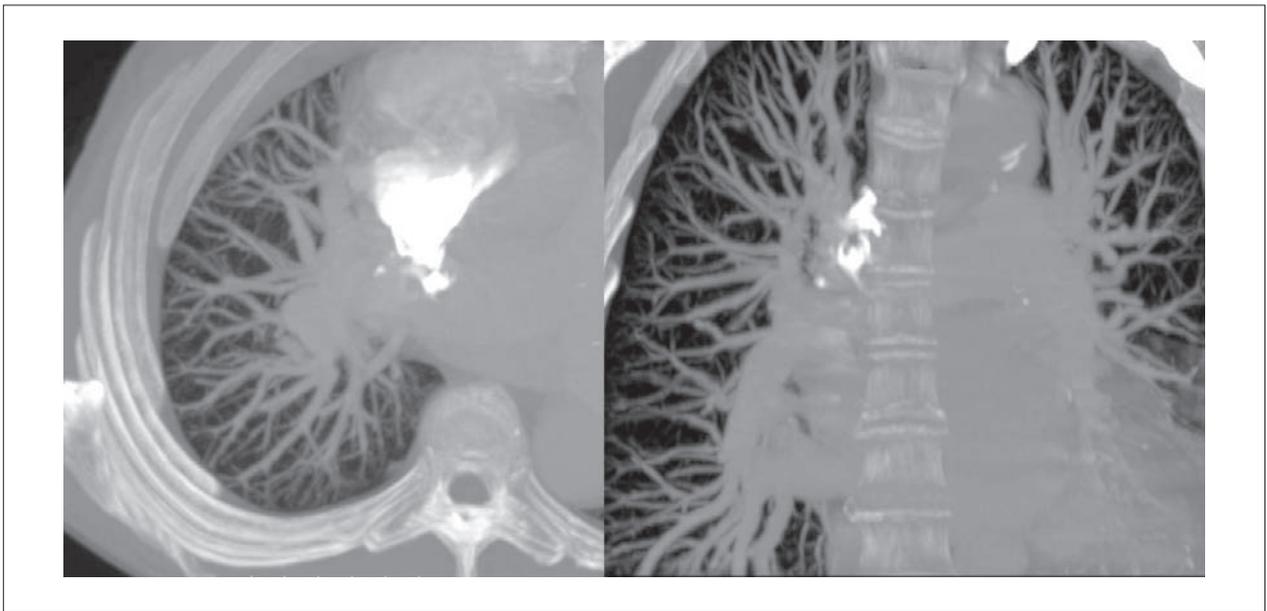
### Relato de caso

Uma mulher de 73 anos foi levada duas vezes ao Pronto-Socorro com insuficiência cardíaca predominantemente direita. Ela também apresentava edema dos membros inferiores, sinal de Godet, dispnéia grave após pequenos esforços (classe funcional III da New York Heart Association - NYHA) e ortopnéia quando colocada em um ângulo de 45°. Seu histórico médico incluía anemia (devido à angiodisplasias gastroduodenais), frequentes e abundantes epistaxes por um período de mais de 20 anos, fibrilação atrial, hipertensão arterial e doença venosa dos membros inferiores. Ela havia sido submetida a uma histerectomia cinco anos antes devido à presença de miomas. Um estudo endoscópico anterior havia indicado a presença de angiodisplasias friáveis no corpo gástrico e duodeno, devido às quais a paciente havia recebido terapia de coagulação com plasma de argônio. Não havia registro de doença parenquimatosa pulmonar, apnéia do sono ou uso de qualquer substância anorexígena.

### Palavras-chave

Telangiectasia hemorrágica hereditária, hipertensão pulmonar, epistaxe, doenças vasculares.

Correspondência: Rui André Quadros Bebiano da Providência e Costa •  
Couraça de Lisboa nº22 - 3000-434 - Coimbra - Portugal  
E-mail: rui\_providencia@yahoo.com  
Artigo recebido em 22/05/09; revisado recebido em 11/07/09; aceito em 06/08/09.



**Figura 1** – A – Imagem da angio-TC pulmonar, plano axial, mostrando hipervascularização pulmonar, afetando todo o pulmão, mesmo os segmentos mais periféricos. B – Plano coronal: note o tronco pulmonar e a dilatação dos principais ramos.



**Figura 2** – Imagens da angio-TC abdominal confirmando os achados hepáticos com a presença de fistula arteriovenosa.

Sinais de THH (isto é, angiodisplasias da língua, membrana mucosa oral e membros) também tinham estado presente em seu pai, uma tia paterna e primo paterno. Durante o exame físico, a paciente estava consciente, orientada e cooperativa. Ela estava eunpneica e não mostrava sinais visíveis de síndrome de angústia respiratória. A oximetria de pulso mostrava níveis de saturação de oxigênio de 96%. À ausculta cardiopulmonar, os sons respiratórios eram simétricos, com alguns estertores inspiratórios basais ouvidos em ambos os lados. Um sopro sistólico foi detectado na região da válvula pulmonar. Não

havia nenhuma alteração abdominal aparente. A pele e membranas mucosas estavam hidratadas, mas pálidas. Telangiectasias eram visíveis na língua, membrana mucosa oral e pele (face e braços).

Um eletrocardiograma mostrou fibrilação atrial com resposta ventricular controlada e alterações não-específicas de repolarização anterolateral. Remodelamento cardíaco foi demonstrado através de um radiograma torácico pósterio-anterior e ecocardiografia transtorácica. A ultrassonografia por Doppler mostrou regurgitação tricúspide moderada a grave, o que tornou possível estimar a pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) em 76 mmHg (56 gradiente VD/AD + 20mmHg para ausência total de colapso da veia cava inferior). A presença de shunt cardíaco congênito foi excluída através de um ecocardiograma transesofágico. Um angio-TC pulmonar mostrou dilatação do tronco pulmonar e seus principais ramos, com abundante vasculatura até a periferia dos campos pulmonares, mas não a presença de trombos ou fístulas arteriovenosas (Figura 1). Testes laboratoriais mostraram valores de <0,3mg/dL e 2941,3pg/mL para proteína C-reativa e pró-hormônio N-terminal do peptídeo natriurético cerebral, respectivamente. Malformações dos sistemas arterial e venoso hepático (aumento de calibre dos vasos, aspecto tortuoso e taxas de fluxo turbulentas e rápidas) foram sugeridas pelo ultrassonografia por Doppler e confirmadas pela angio-TC (Figura 2). Após análise cuidadosa de todos os dados clínicos, analíticos e de imagem, um diagnóstico de hipertensão pulmonar associada com THH foi sugerido. Foi proposto que shunts hepatovenosos haviam levado à condições de hiperfluxo na circulação pulmonar, o que por sua vez havia resultado no desenvolvimento de hipertensão pulmonar.

Uma cateterização posterior indicou pressão média na artéria pulmonar de 56 mmHg (74/40/56), aumento da resistência vascular pulmonar (5,1 unidades de Wood), com

## Relato de Caso

pressão capilar pulmonar normal e elevado índice cardíaco ( $5,3 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$ ). A coronariografia mostrou que as artérias coronárias não apresentavam dano, mas tinham coloração exagerada. Inicialmente, a paciente foi tratada com digoxina intraduodenal (0,25 mg), maleato de enalapril (5 mg), daflon (500 mg), furosemida (2 mg/kg), ranitidina (300 mg) e um suplemento de ferro e folato; entretanto, a condição da paciente não melhorou. Após o diagnóstico da HP, ela iniciou a terapia com bosentan mais sildenafil. Isso trouxe uma melhora gradual à sua condição.

Durante sua estadia no hospital, a paciente adquiriu pneumonia nosocomial devido à infecção por *Klebsiella pneumoniae*, que foi tratada com piperacilina + tazobactam por duas semanas e apresentou vários episódios de epistaxe e hematêmese, necessitando de endoscopia alta, retomada da terapia de argônio, e várias transfusões (total: 14 unidades de células vermelhas) e posterior tratamento com esomeprazole intravenoso e sucralfato, folato oral, ferro e vitamina B12.

Após 65 dias, a condição cardíaca da paciente havia claramente melhorado (para Classe Funcional II da NYHA); ela não apresentava edema dos membros inferiores e podia caminhar pequenas distâncias sem ajuda, de forma que recebeu alta. Uma semana depois, ela foi novamente admitida ao Pronto-Socorro com melena e anemia. Ela recebeu uma transfusão de 2 unidades de células vermelhas e terapia de plasma de argônio, para o tratamento das displasias gastroduodenais. Uma semana depois ela foi readmitida com dispnéia devido à pneumonia bilateral (causada por um microorganismo não-identificado) e anemia grave, para as quais ela recebeu duas unidades de células vermelhas e antibióticos intravenosos. Ela recebeu alta quando os níveis de hemoglobina aumentaram de 5,2 g/dL para 9,2g/dL, mas faleceu alguns dias depois devido a uma hemorragia alta incontrolável.

## Discussão e conclusões

Essa paciente apresentava doença vascular bem desenvolvida que afetava múltiplos órgãos (fígado, pulmões

e trato gastrointestinal). Apesar de uma boa resposta à terapia combinada com bosentan e sildenafil para a HP, ela eventualmente morreu como consequência de sua doença de base, tornando difícil avaliar a evolução funcional hemodinâmica da paciente durante o tratamento. Há poucos relatos de HP associada com THH na literatura; a taxa de desenvolvimento de HP nesses pacientes é desconhecida e pouco se sabe sobre o tratamento mais adequado. Em um estudo de caso anterior, Schlag e cols.<sup>10</sup> relataram que o número de episódios de epistaxe pode aumentar com prostanóides, enquanto uma boa resposta ao bosentan foi observada.

As razões pelas quais alguns pacientes com mutações no gene *ALK-1* desenvolvem apenas THH, enquanto outros desenvolvem apenas HP idiopática e ainda outros desenvolvem ambas as condições não são conhecidas. Para diagnosticar a HP associada com THH, deve-se considerar o histórico do paciente cuidadosamente e confirmar os sinais e sintomas da condição utilizando-se vários procedimentos diagnósticos de imagem. Como a THH apresenta uma forma de transmissão autossômica dominante, recomendamos que os membros das famílias dos pacientes com THH sejam submetidos a exames periódicos através de ecocardiografia transtorácica com Doppler (a cada três anos), a fim de avaliar a pressão sistólica da artéria pulmonar.

### Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

## Referências

- 1 Rendu H. Epistaxis repetées chez un sujet porteur de petits angiomes cutanes et muqueux. *Gaz des Hôpitaux*. 1896; 13: 1322-3.
- 2 Osler W. On a family form of recurring epistaxis, associated with multiple telangiectases of the skin and mucous membranes. *Bull Johns Hopkins Hosp*. 1901; 12: 333-7.
- 3 Weber F. Multiple hereditary developmental angiomas (telangiectases) of the skin and mucous membranes associated with recurring hemorrhages. *Lancet*. 1907; 2: 160-2.
- 4 Hanes FM. Multiple hereditary telangiectases causing hemorrhage (hereditary hemorrhagic telangiectasia). *Bull Johns Hopkins Hosp*. 1909; 20: 63-73.
- 5 Fernández LA, Sanz-Rodríguez F, Blanco FJ, Bernabéu C, Botella LM. Hereditary hemorrhagic telangiectasia, a vascular dysplasia affecting the TGF- $\beta$  signaling pathway. *Clin Med Res*. 2006; 4 (1): 66-78.
- 6 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.
- 7 de Melo JC, de Araújo AP, Monteiro ES, Rongel EB, Felipe H, Ferreira MC, et al. Pulmonary arteriovenous fistula: a case report and review of the literature. *Arq Bras Cardiol*. 1989; 53 (1): 43-8.
- 8 Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJ, et al. Diagnostic criteria for hereditary haemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Genet*. 2000; 91 (1): 66-7.
- 9 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.
- 10 Schlag K, Opitz C, Wensel R, Felix S, Ewert R. Pulmonary hypertension in hereditary haemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber disease). Progression over 10 years. *Dtsch Med Wochenschr*. 2005; 130 (23): 1434-7.