

# TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA HEREDITARIA: A PRÓPOSITO DE UN CASO

**Cristina Vázquez Romero**

*R3 Otorrinolaringología*

**Sherlyne Vanessa Jaimes Díaz**

*R3 Neumología*

**Sebastián Ortíz Zuluaga**

*R3 Hematología*



# Caso Clínico



- Motivo de consulta a urgencias: Paciente mujer de 77 años que acude a urgencias por **epistaxis masiva** (Noviembre 2011)
- Antecedentes:
  - DM tipo 2 en tratamiento con insulina
  - Hipertensión arterial
  - Asma bronquial con episodios de hiperreactividad bronquial
  - IRC por nefropatía diabética y toxicidad por contraste
  - Cardiopatía isquémica.
  - Valvulopatía: Insuficiencia aórtica moderada e insuficiencia tricuspídea.
  - En varios ingresos, epistaxis abundantes que requirieron, incluso, taponamiento posterior en sala.
  - Anemia ferropénica probablemente secundaria a epistaxis de repetición.
- Evolución durante el ingreso:
  - 3 revisiones bajo anestesia general vía CENS
  - Embolización arteria esfenopalatina derecha con hematoma postpunción femoral que precisó drenaje quirúrgico
  - Broncoespasmo severo que requirió intubación prolongada y traqueotomía
  - Transfusión de 5 CH.

# Caso Clínico



- Tras 2 meses de ingreso, la paciente recibe el alta hospitalaria.
- Evolución tras alta:
  - Epistaxis frecuentes que requieren asistencia en urgencias.
  - Ingreso en Diciembre de 2012 por epistaxis abundante con embolización de arteria esfenopalatina izquierda.
  - En Marzo de 2013: ICP electiva con implante de nuevo stent farmacoactivo con doble antiagregación. Desde entonces, empeoramiento de las epistaxis.
  - Seguimiento en CCEE de ORL: en Octubre de 2013 es remitida a Neumología por posible Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria, donde se confirma.
  - En Enero de 2014: embolización arteria esfenopalatina derecha y de la rama nasal de la facial derecha.
  - En Julio de 2014: Cauterización bajo AL de lecho hemorrágico PS de perforación septal.
  - Transfusiones mensuales por epistaxis frecuentes.

# Caso Clínico

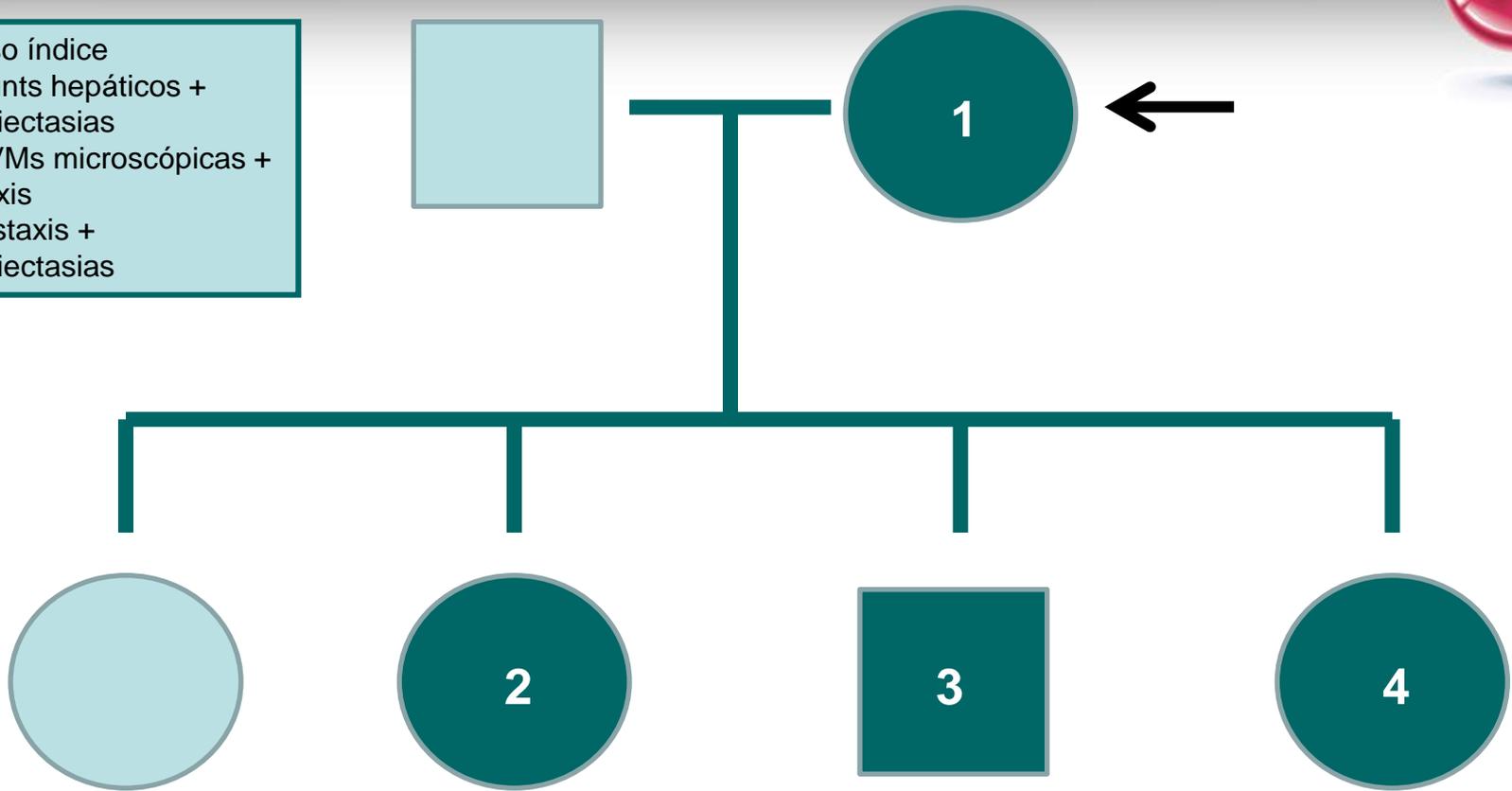


- Estudio THH:
  - Telangiectasias en labios, cuello, escote y falange 1<sup>o</sup> dedo mano izquierda.
  - Gastroscopia: angiodisplasia de 3mm en curvatura menor de cuerpo gástrico.
  - Ecografía hepática: No presencia de fístulas
  - TC de tórax: no PAMS.
  - Ecocardiograma: Tras la administración de SSF agitado, paso tardío de burbujas en pequeña cuantía.
  - Familiares...

# Caso Clínico



1: Caso índice  
2: Shunts hepáticos +  
telangiectasias  
3: PAVMs microscópicas +  
epistaxis  
4: Epistaxis +  
telangiectasias





Tras el estudio del caso y de sus familiares, descubrimos que la paciente está afectada de una enfermedad llamada

## **Telangiectasia Hemorrágica**

**Hereditaria**, pero... ¿en qué consiste?  
¿Cómo se diagnóstica? ¿Se cura? ¿Cuál es su manejo?



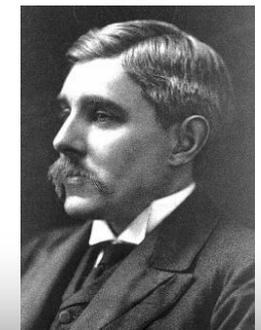
# TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA HEREDITARIA

Generalidades

# Historia

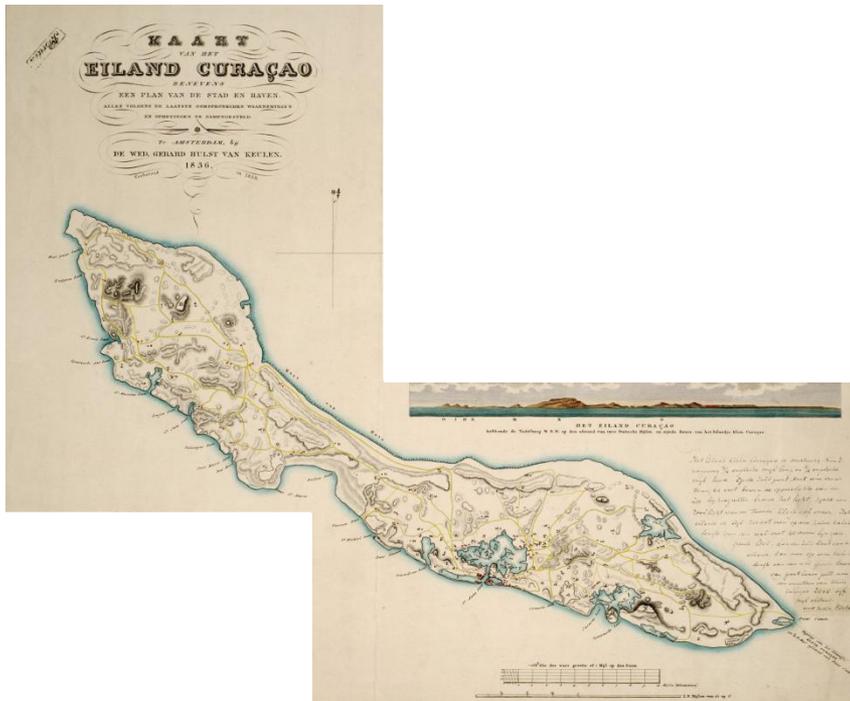


- Al principio (s.XIX) se pensó que era una forma de hemofilia que cursaba con epistaxis y sangrado gastrointestinal.
- En 1896 Henry Rendu demostró que las epistaxis asociadas a telangiectasias en piel y mucosas no eran hemofilia.
- En 1901, William Osler confirmó que se trataba de un cuadro familiar que asociaba telangiectasias viscerales.
- En 1907, Frederick Weber publica una serie de casos donde reafirma los hallazgos anteriores.



## **Enfermedad de Rendu Osler Weber**

# Epidemiología



- Prevalencia estimada entre 1:5000 - 1:8000
- 1:1330 en afro-residentes de Curaçao y Bonaire

**INFRADIAGNOSTICADA**

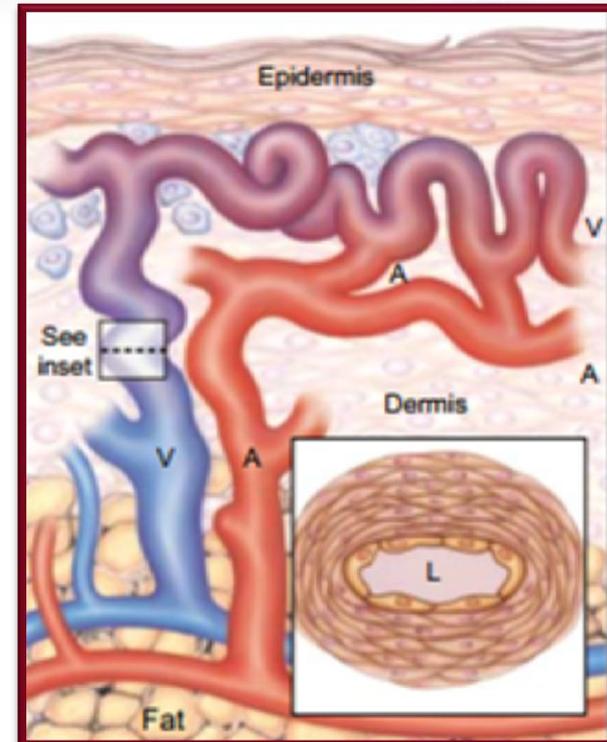
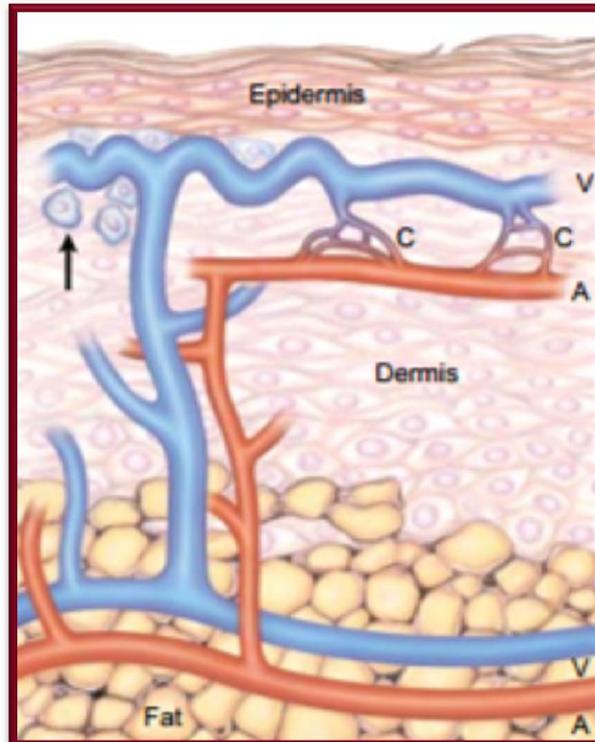
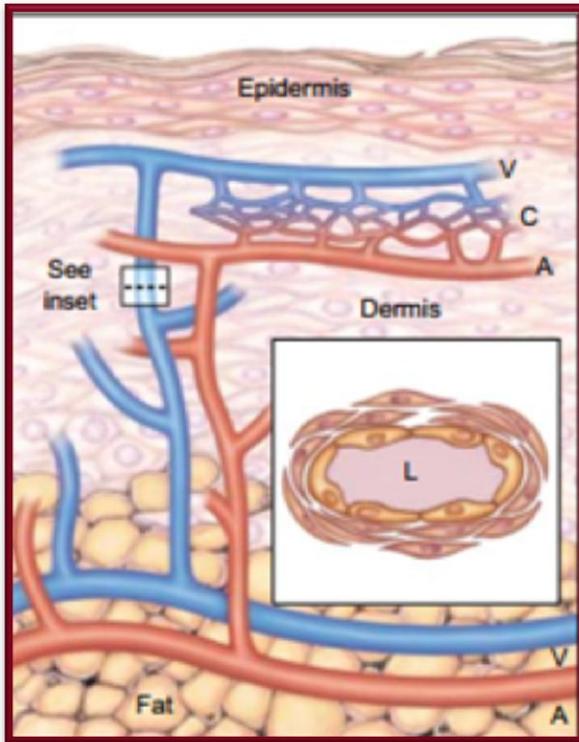
# Fisiopatología



- La THH es una enfermedad hereditaria autosómica dominante con penetrancia y expresión variables.
- Mutaciones en diferentes genes:
  - ENG: THH-1
  - ALK-1: THH-2
  - SMAD4: asociado a poliposis juvenil.
  - Otras mutaciones.

TGF $\beta$

# Fisiopatología

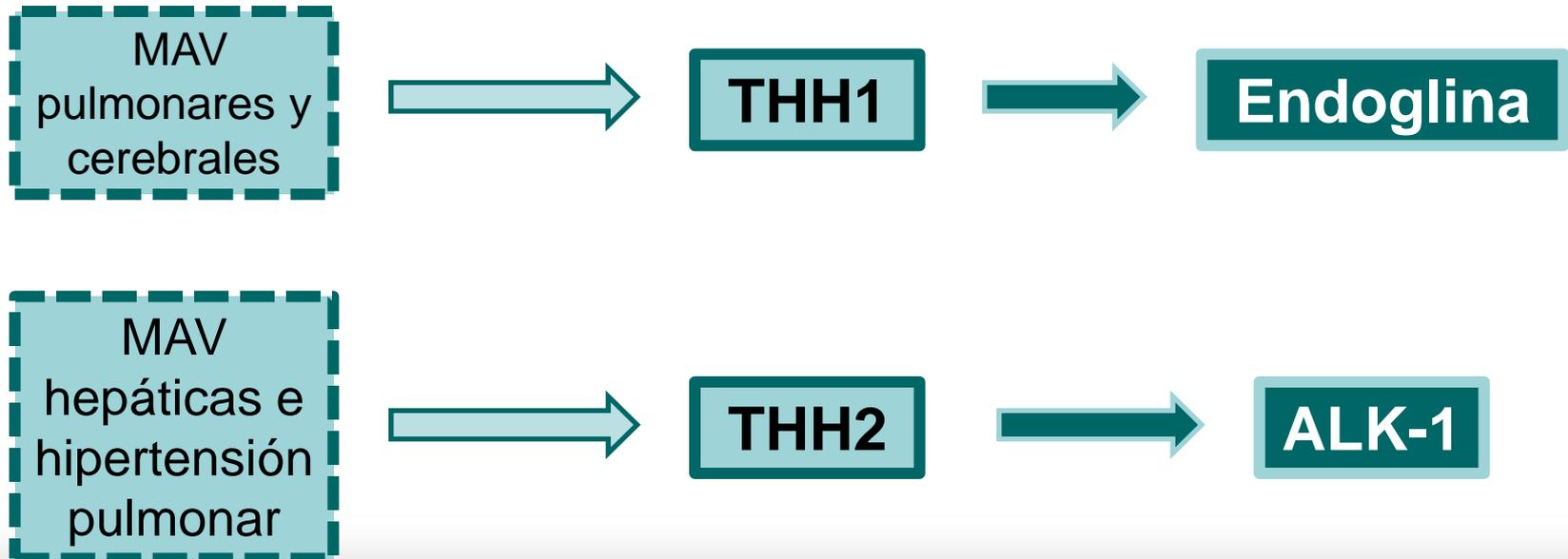


Guttmacher AE, Marchuk DA, White RI Jr. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. N Engl J Med. 1995;333(14):918.

# Expresión fenotípica



Las mutaciones no predicen el curso de la enfermedad.





# TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA HEREDITARIA

Diagnóstico

# Diagnóstico



TABLE 1.  
**Diagnostic Criteria for HHT (Curaçao Criteria)**

Criteria	Characteristic
Epistaxis	Spontaneous
Family history	A first-degree
Telangiectasias	Multiple telan (oral cavity, fingers, nose)
Visceral lesions	Examples in pulmonary A (without bleeding), M

NOTE: The HHT diagnosis is class  
criteria are present; and unlikely

AVM = arteriovenous malformati

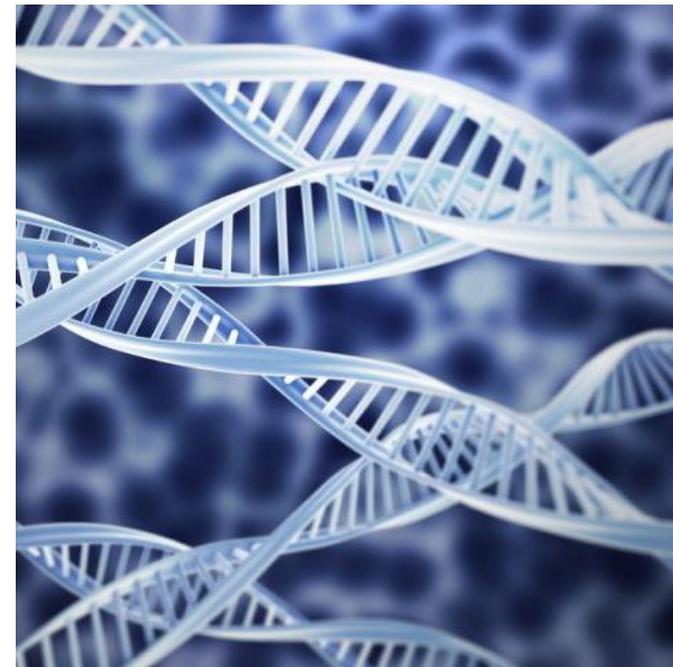
Nuestra  
paciente  
cumple los 4  
criterios

Adapted with permission from Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). Am J Med Genet. 2000;91(1):67.

# Diagnóstico



- Genético:
  - Detección mutaciones en endogлина, ALK-1, SMAD4.
  - **No es imprescindible.**
  - Importante en niños y adultos jóvenes.
  - 25% mutaciones distintas a las anteriores.





# TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA HEREDITARIA

Clínica

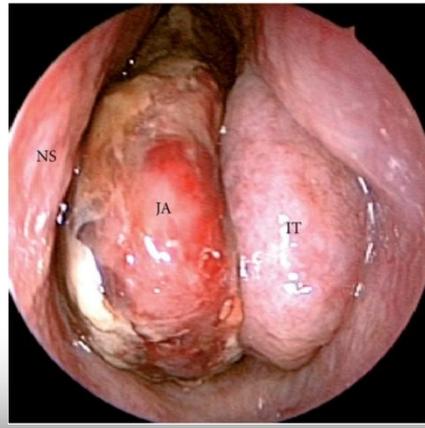
# Epistaxis



Fenómeno hemorrágico con origen en las fosas nasales.



**Factores favorecedores:**  
HTA  
Anticoagulación  
Antiagregación  
THH  
Hemopatías  
Tumores

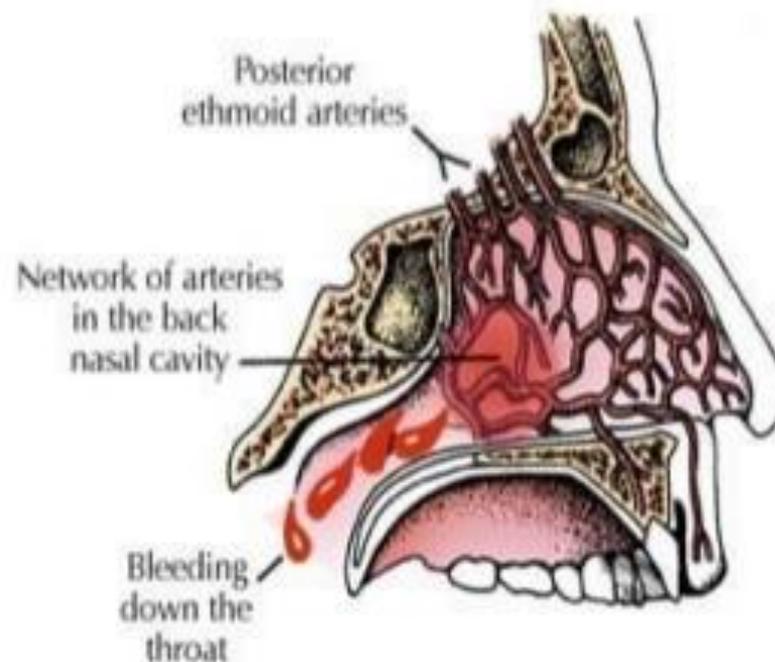
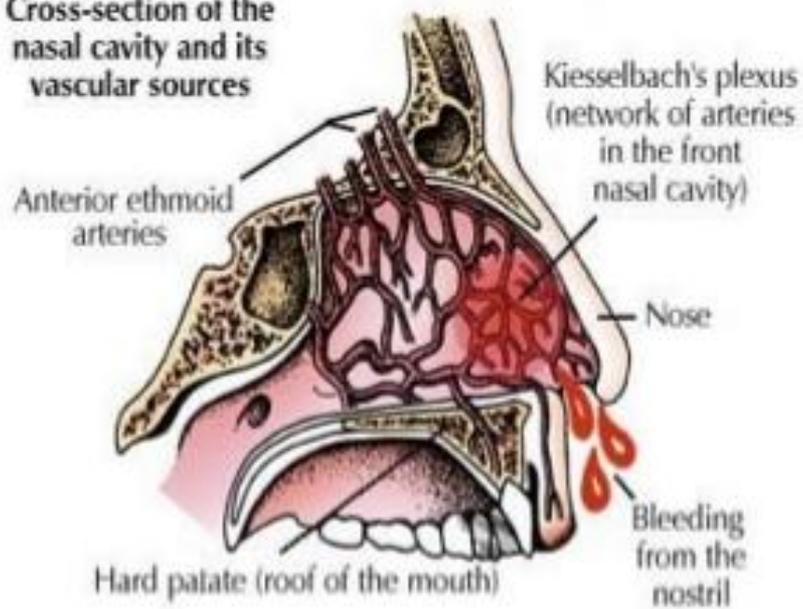


# Epistaxis



## Anterior or Posterior

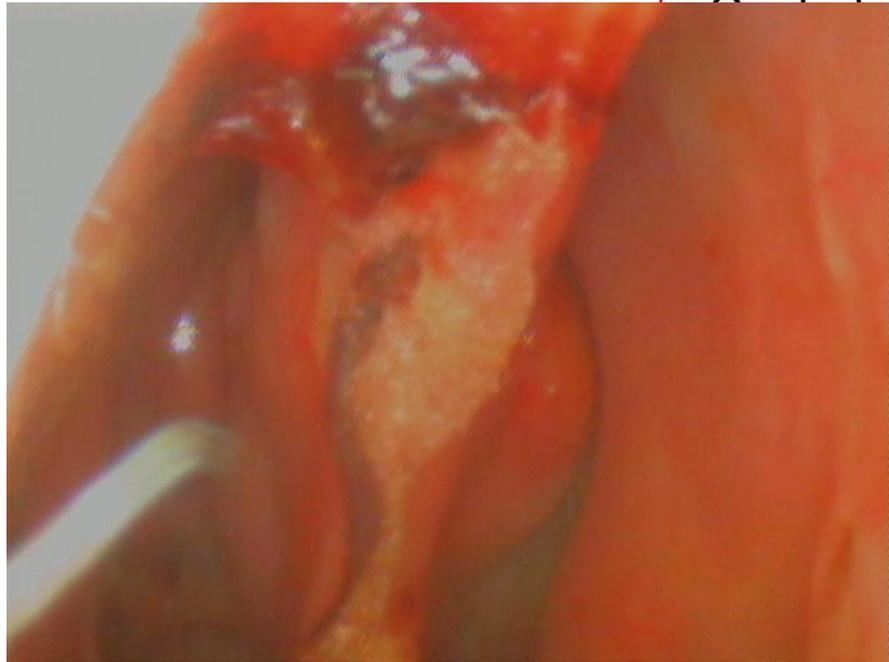
Cross-section of the nasal cavity and its vascular sources



# Manejo Epistaxis



Epistaxis



Sangrado por PFP



Control de la

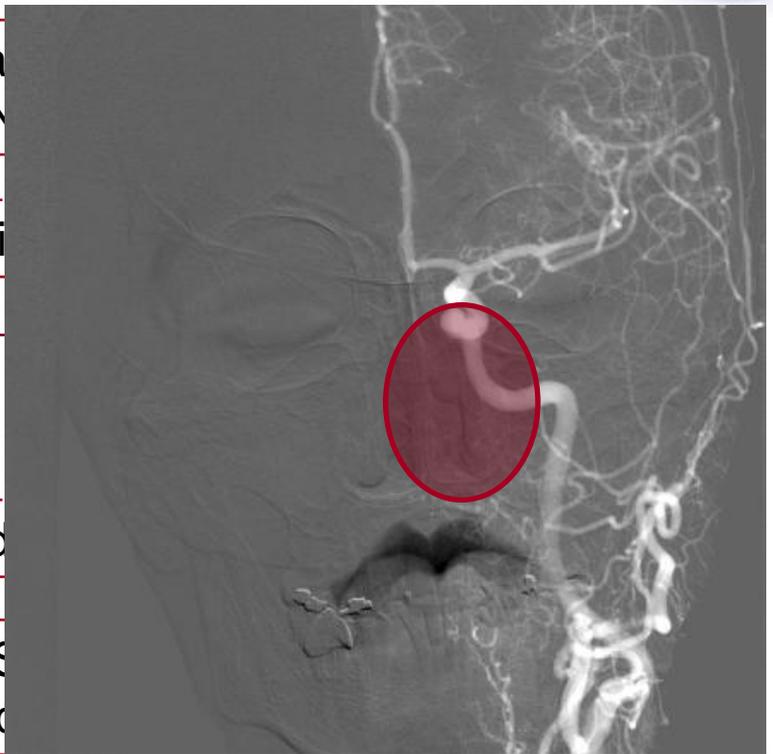
IN

digiti

grac

a VS

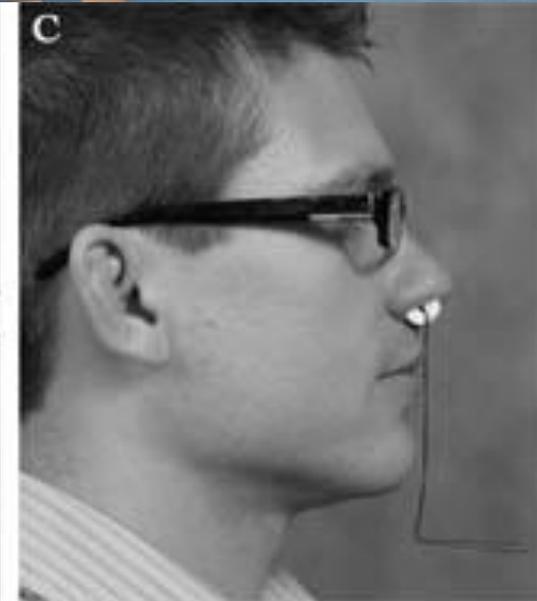
embolizacio



# Manejo Epistaxis



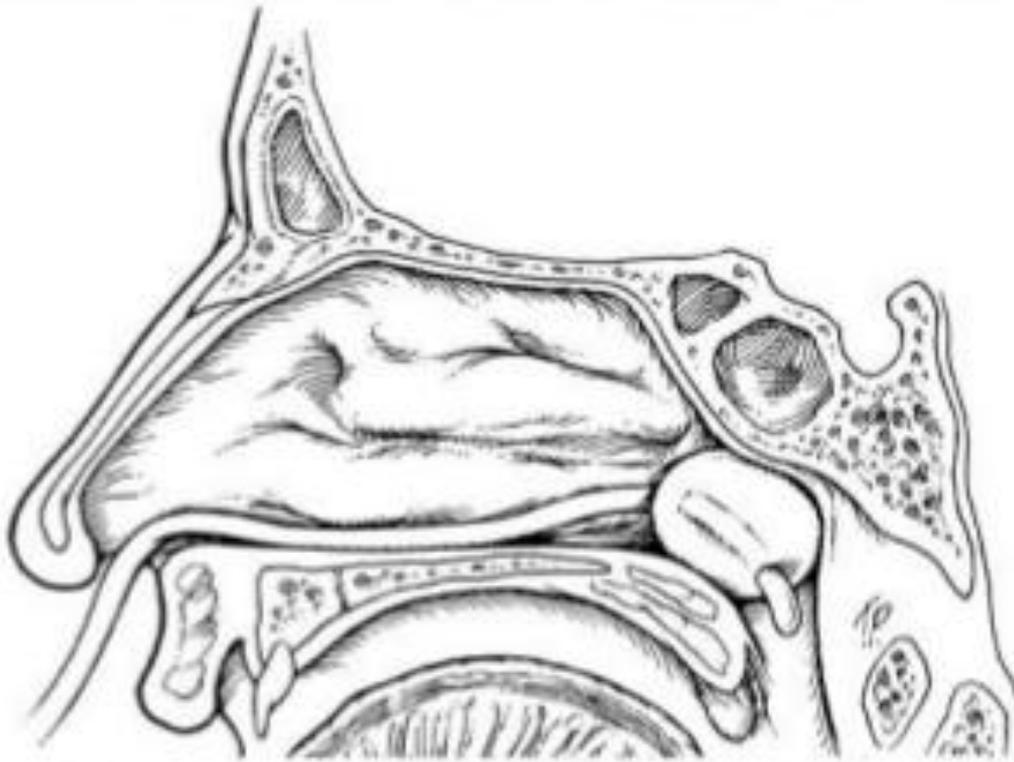
## TAPONAMIENTO ANTERIOR



# Manejo Epistaxis



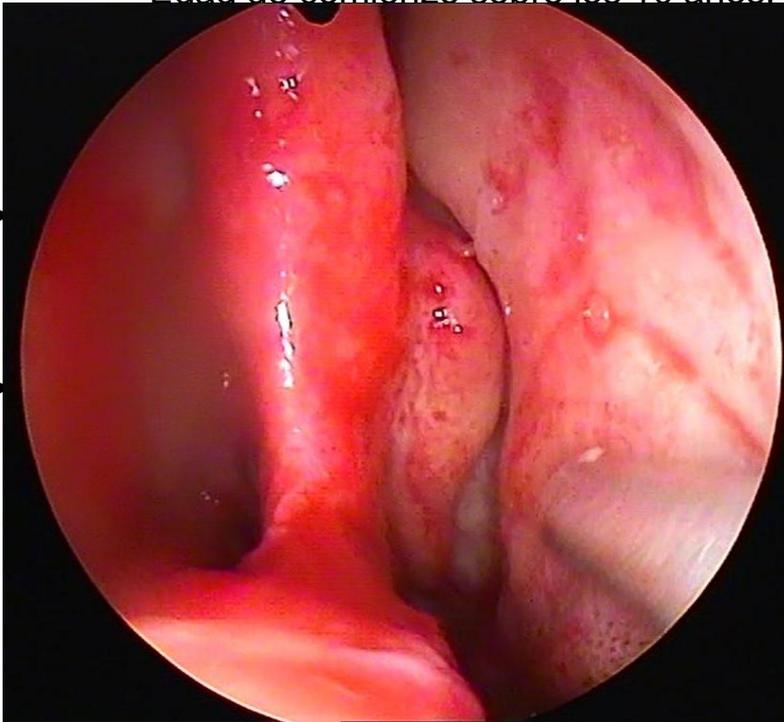
## TAPONAMIENTO POSTERIOR



# Epistaxis en THH



- Las **epistaxis** son la primera manifestación clínica que aparece:
  - Edad de comienzo sobre los 10 años.



ha ter

a ora  
oista

staxis

te, ce

d de las epistaxis.

yección local como spray: ha demostrado cierta  
kis...todavía en estudio.

# Manejo epistaxis en THH



**The expert panel recommends that physicians advise patients with HHT-related epistaxis to use agents that humidify the nasal mucosa to prevent epistaxis.**

**The expert panel recommends that HHT-related epistaxis is not an absolute contraindication to anticoagulant/antiplatelet therapy.**

**The expert panel recommends that the treatment for acute epistaxis requiring intervention include packing with material or products that have a low likelihood of causing re-bleeding with removal (e.g., lubricated low-pressure pneumatic packing).**

**Anticoagulant/antiplatelet therapy can increase the risk of epistaxis and the decision to use these agents should be based on the individual patient risk and benefits.**



**International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia**

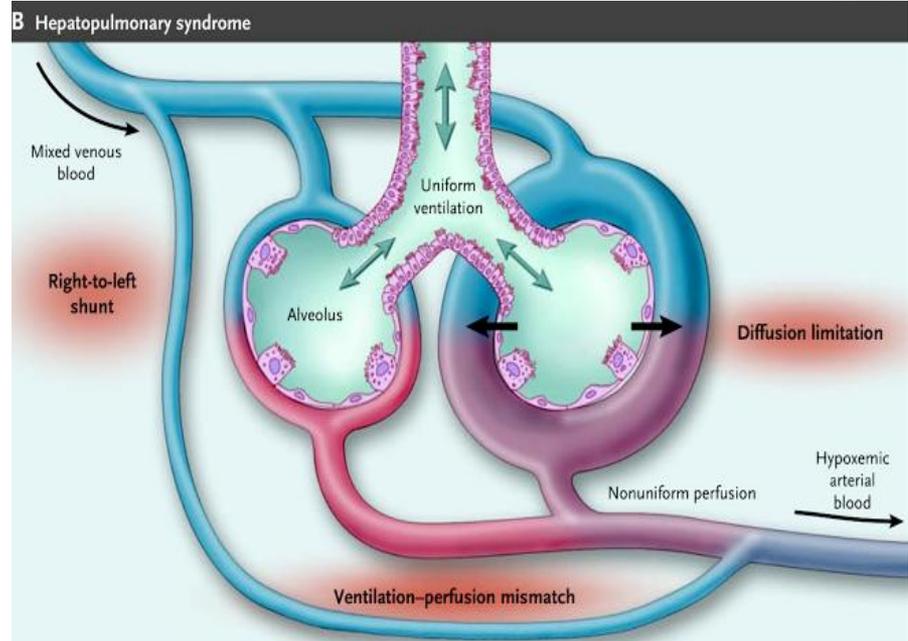
# Complicaciones Sistémicas



- ✿ Fístulas Pulmonares
- ✿ Fístulas Hepáticas
- ✿ Fístulas SNC
- ✿ Fístulas Gastrointestinales

SCREENING

TRATAMIENTO



# Fístulas Pulmonares



Frecuentemente asintomáticas

Disnea, Hipoxemia

Hemoptisis, Hemotórax



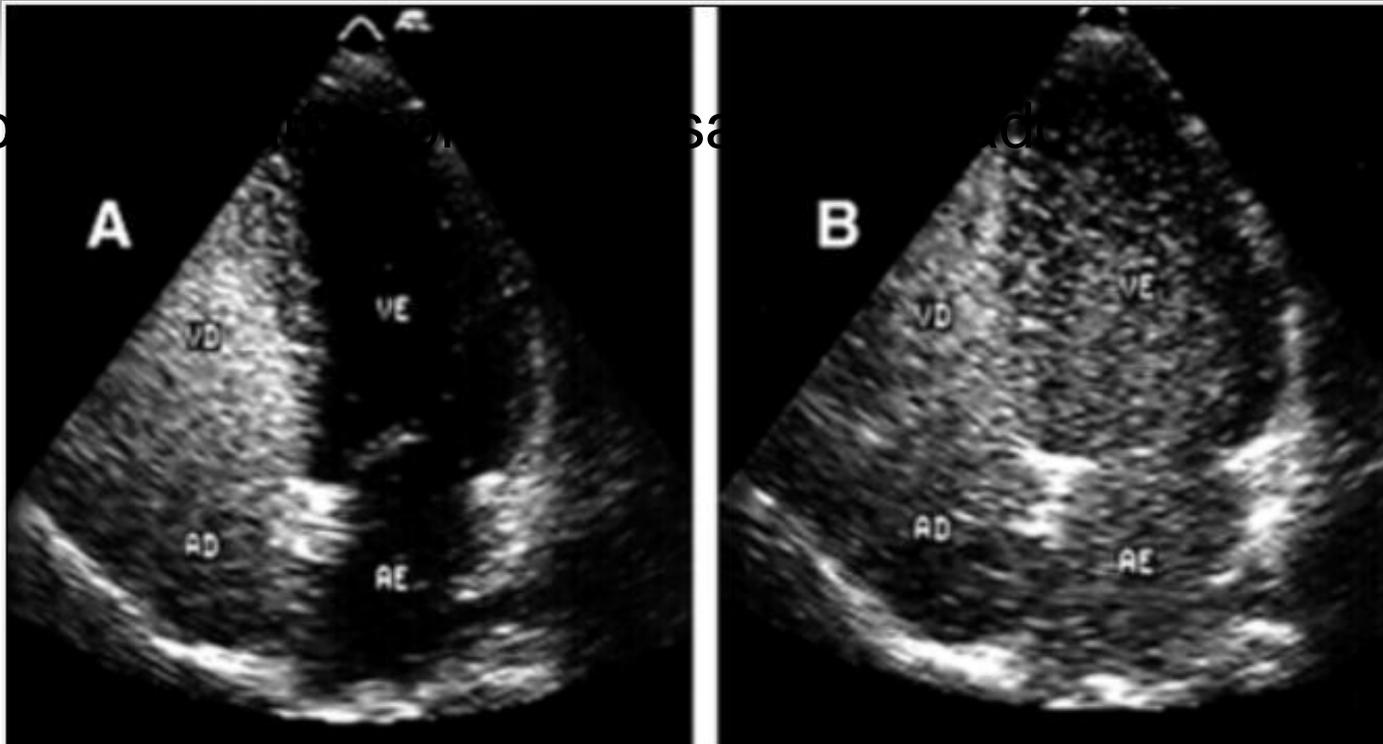
AIT – Ictus  
Abscesos  
cerebrales

**SCREENING**

# Fístulas Pulmonares



• Eco Doppler de flujo continuo



SHUNT intracardíaco: paso de burbujas precozmente

SHUNT intrapulmonar: paso de burbujas tardío

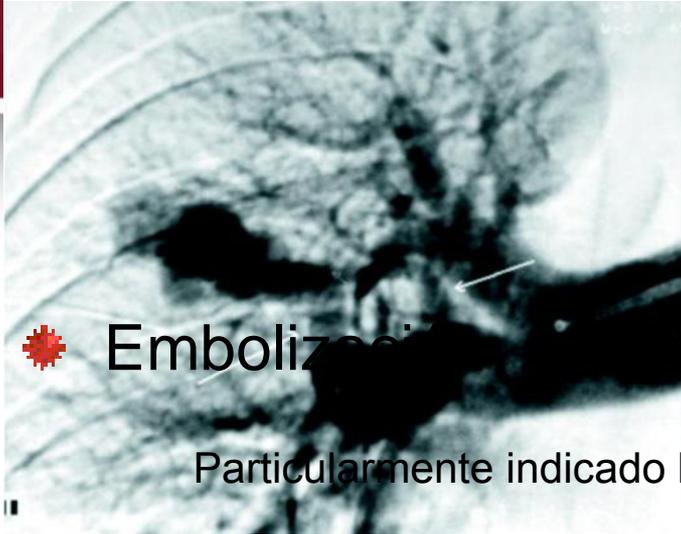
# Manejo de PAVMs



- ✿ TAC de Tórax  
Método de confirmación



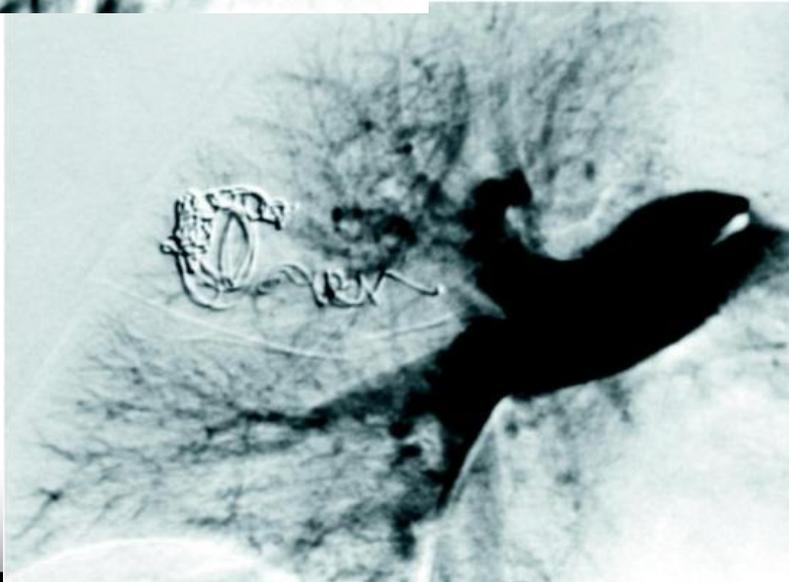
# PAVMs



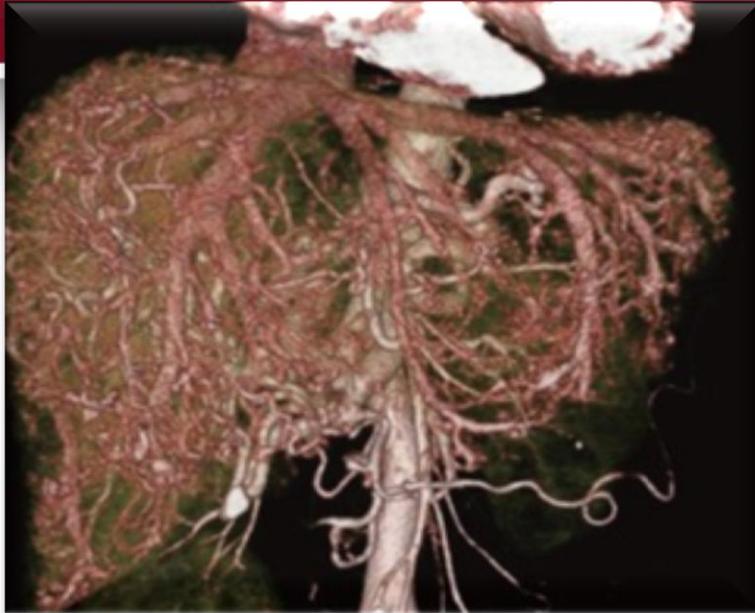
✿ Embolización

Particularmente indicado PAV  $\geq$  3 mm de diámetro

✿ Cirugía



# Fístulas Hepáticas



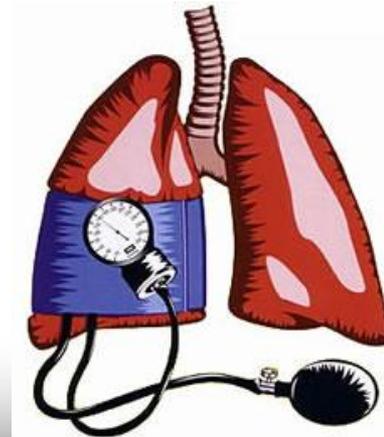
74% de las series

Predominio mutación ALK 1  
(THH2)

8% sintomáticas: HTP, IC-AR

## COMPLICACIONES

IC por Hiperflujo  
Isquemia biliar, HTP  
Encefalopatía, Isquemia  
mesentérica

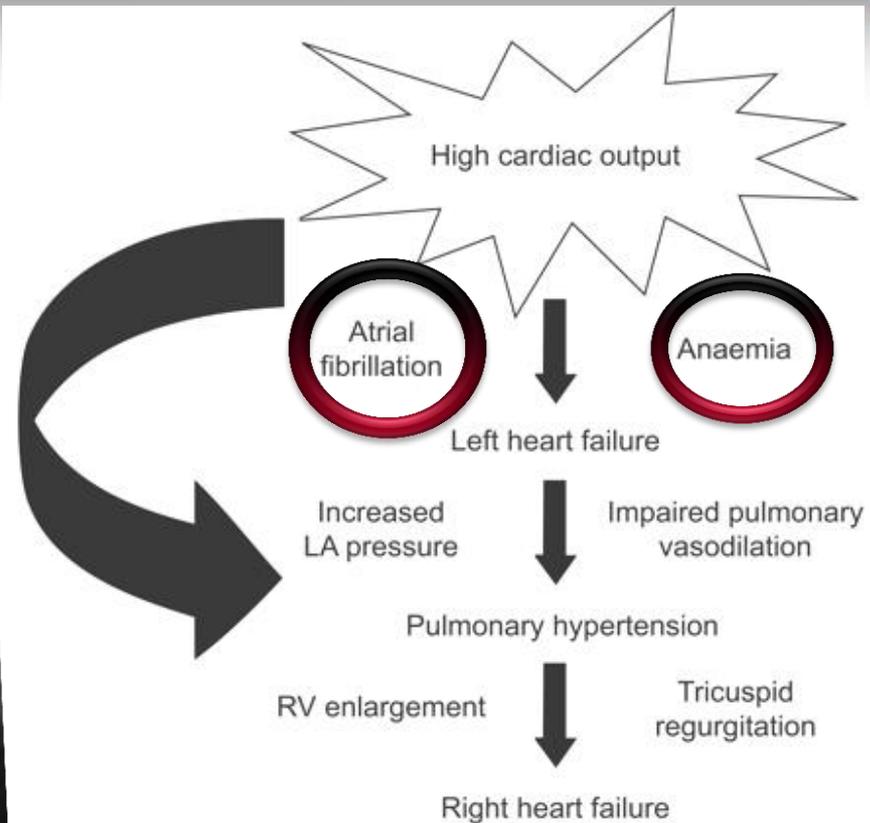
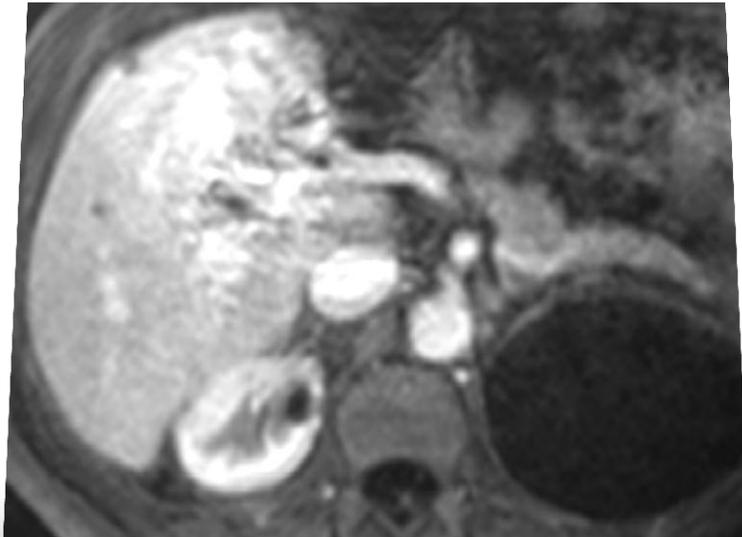


# Fístulas Hepáticas. Manejo

## SCREENING

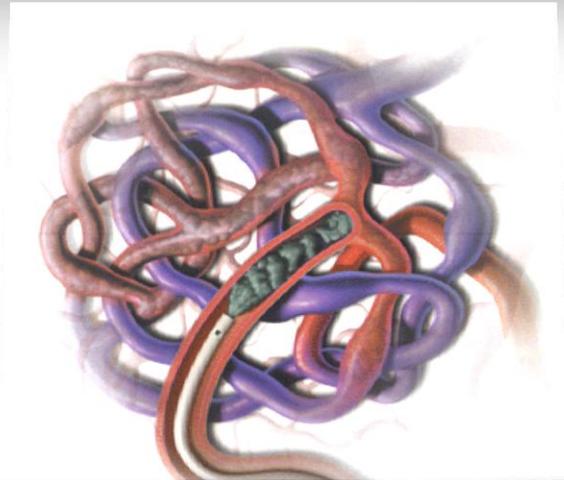
US Doppler Hepática

CT Scan



TRATAMIENTO DE LA HT PORTAL

# Fístulas Hepáticas. Manejo



..” De hecho, de los 28 casos reportados en la literatura en los que se realizó embolización / ligadura de la arteria hepática, 11 (39%) desarrollaron complicaciones que llevaron hasta el trasplante o la muerte..”

Actualmente no se recomienda debido a la posibilidad de complicaciones poco frecuentes, como insuficiencia hepática o necrosis biliar

# Fístulas Hepáticas. Manejo



## ✿ TRASPLANTE HEPÁTICO



## ✿ BEVACIZUMAB

Sólo estudios de fase II en HHT

Múltiples complicaciones

- Perforación gastrointestinal

### • Uso Local:

Efectivo en epistaxis

Pocos efectos secundarios



# Talidomida/Lenalidomida



## ✿ TALIDOMIDA-LENALIDOMIDA

Capacidad anti-angiogénica de mecanismo desconocido

- Facilidad de administración
  - Vía oral
- Efectos secundarios
  - Neuropatía periférica
  - Sedación
  - Tromboembolismo



# Fístulas del SNC



FAVs Cerebrales fundamentalmente en niños

Cefalea, Hemorragia aguda, subaguda, dorsalgia, paraparesia, tetraparesia aguda o progresiva

## TRATAMIENTO

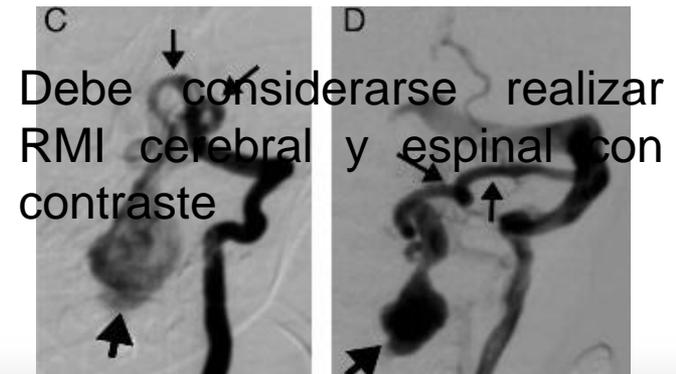
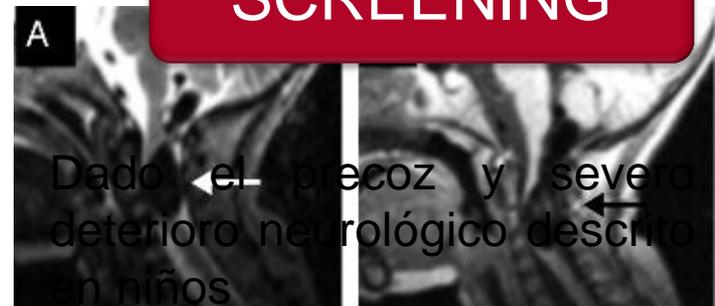
Fístulas complicadas siempre:

Resección quirúrgica

Radiocirugía estereotáxica

Embolización

## SCREENING



# FÍSTULAS GI

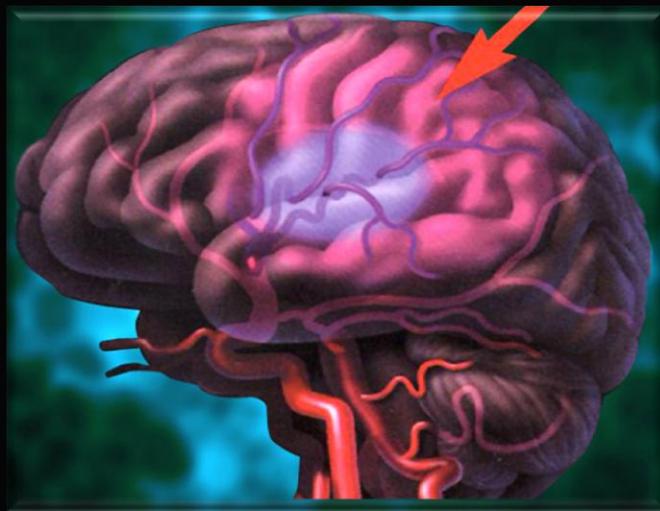
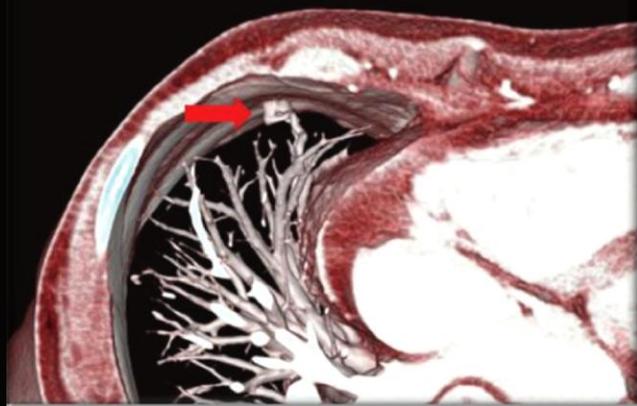


- ✿ Principalmente estómago y duodeno. 15-45% de THH
- ✿ Endoscopia digestiva:  
Coagulación plasma argón, láser YAG

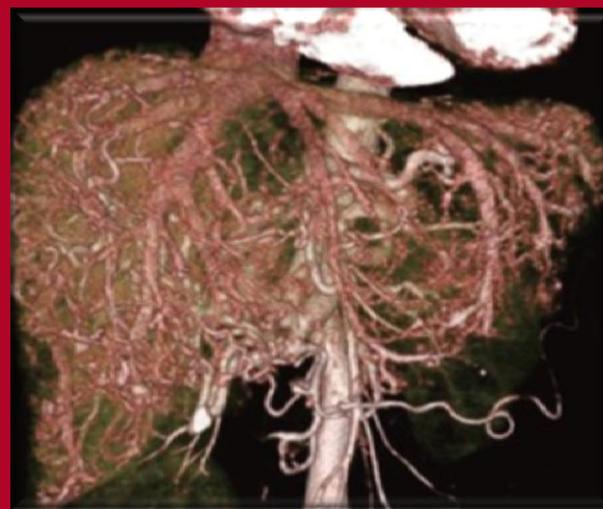
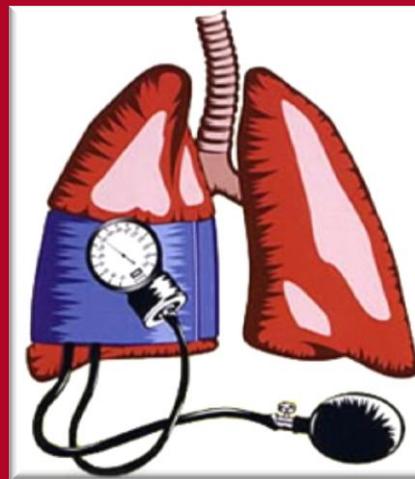
SCREENING

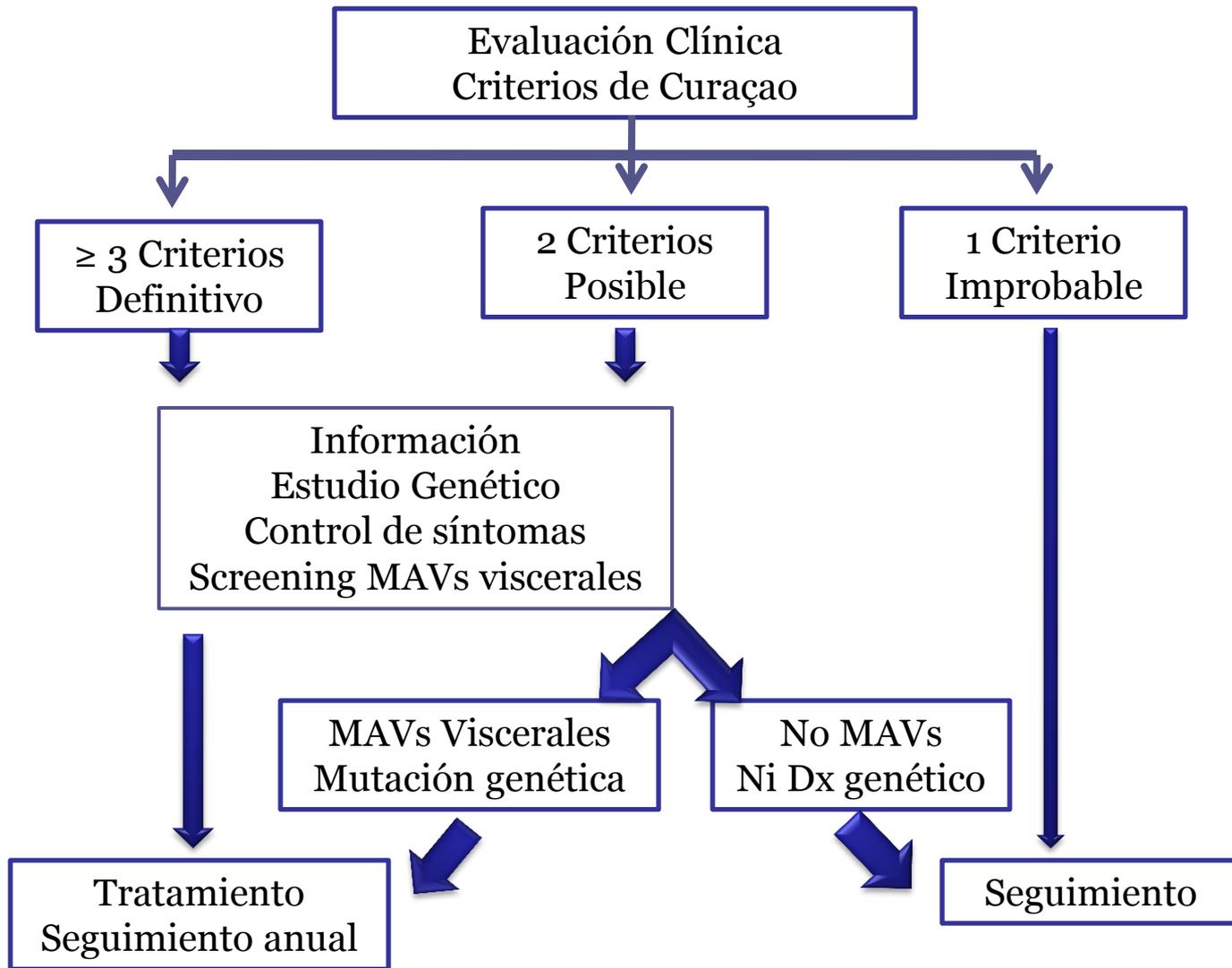
- ✿ Sólo en caso de signos de alarma

HHT 1



HHT 2







# TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA HEREDITARIA

Otros aspectos

# Soporte transfusional: Indicaciones



1. Cronología de la anemia
2. Intensidad de la anemia
3. Repercusión clínica
4. Otras Consideraciones



# Soporte transfusional: Indicaciones



1. Cronología de la Hemorragia:
  - Aguda
    - Intentar cuantificar volumen sanguíneo perdido
  - Crónica
  
2. Intensidad de la anemia
  - Valorar niveles de Hemoglobina y Hematocrito
    - En caso de hemorragia *activa* carecen de valor

# Soporte transfusional: Indicaciones



## 3. Repercusión Clínica – Riesgo Cardiovascular

### Síntomas y signos de hipoxemia

Taquicardia (> 100 p/m)

Hipotensión

Saturación O<sub>2</sub> < 90% o PaO<sub>2</sub> < 70 mmHg

Disnea

Angina

Sincope o lipotimia

### Factores de riesgo cardiovascular

Edad > 65 años

Insuficiencia Cardíaca

Cardiopatía isquémica o valvular

Enfermedad cerebrovascular

# Soporte transfusional: Indicaciones



## 4. Otras Consideraciones:

- ¿Hay probabilidad de una nueva hemorragia?
- ¿Hay posibilidad de intentar un tratamiento farmacológico?
  - Suplementación según la carencia
- ¿Existen otros riesgos con la transfusión?
  - Insuficiencia Cardíaca por sobrecarga
  - Aloinmunización
  - Hemólisis autoinmune

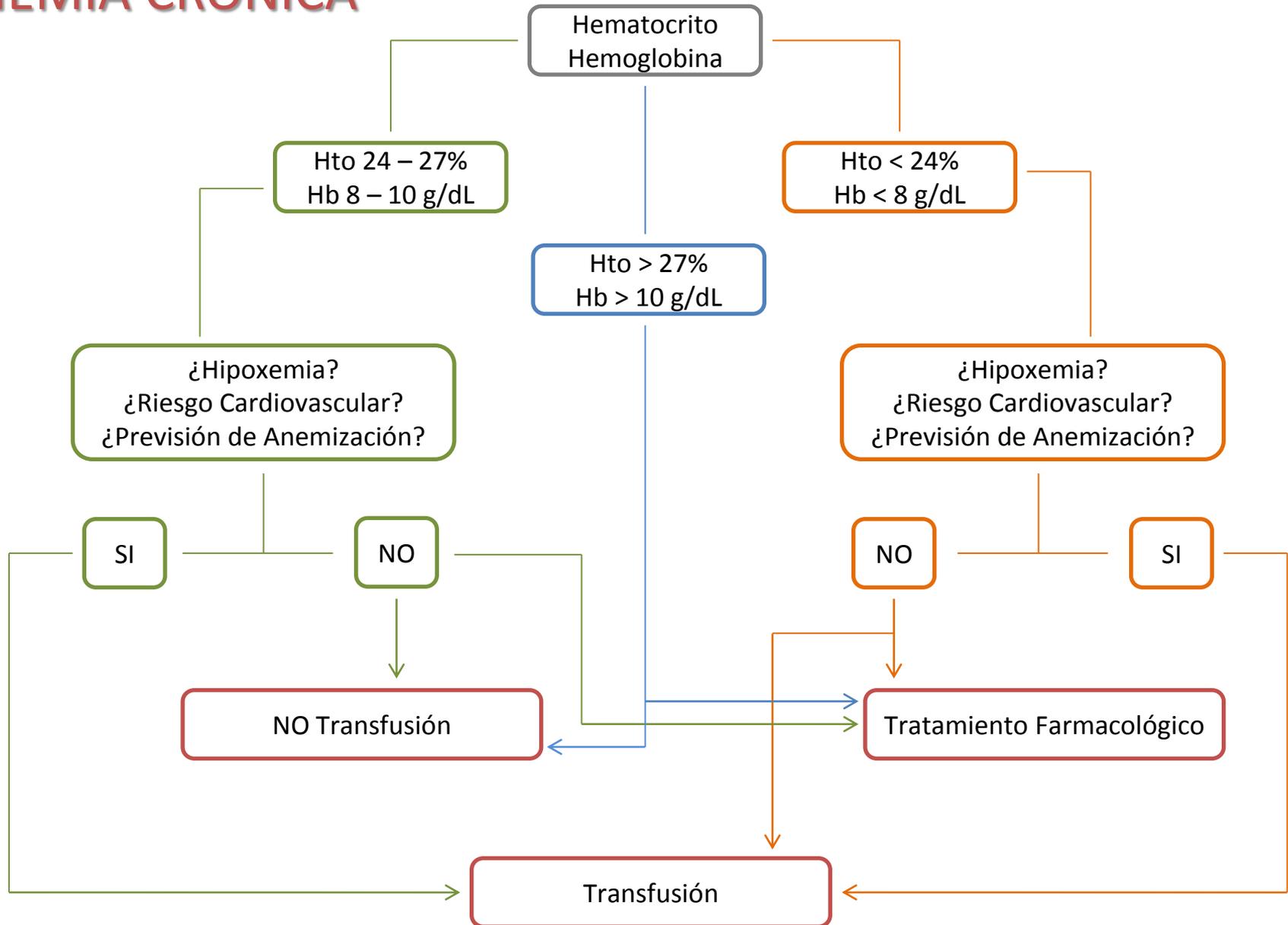
## Síntomas y Signos

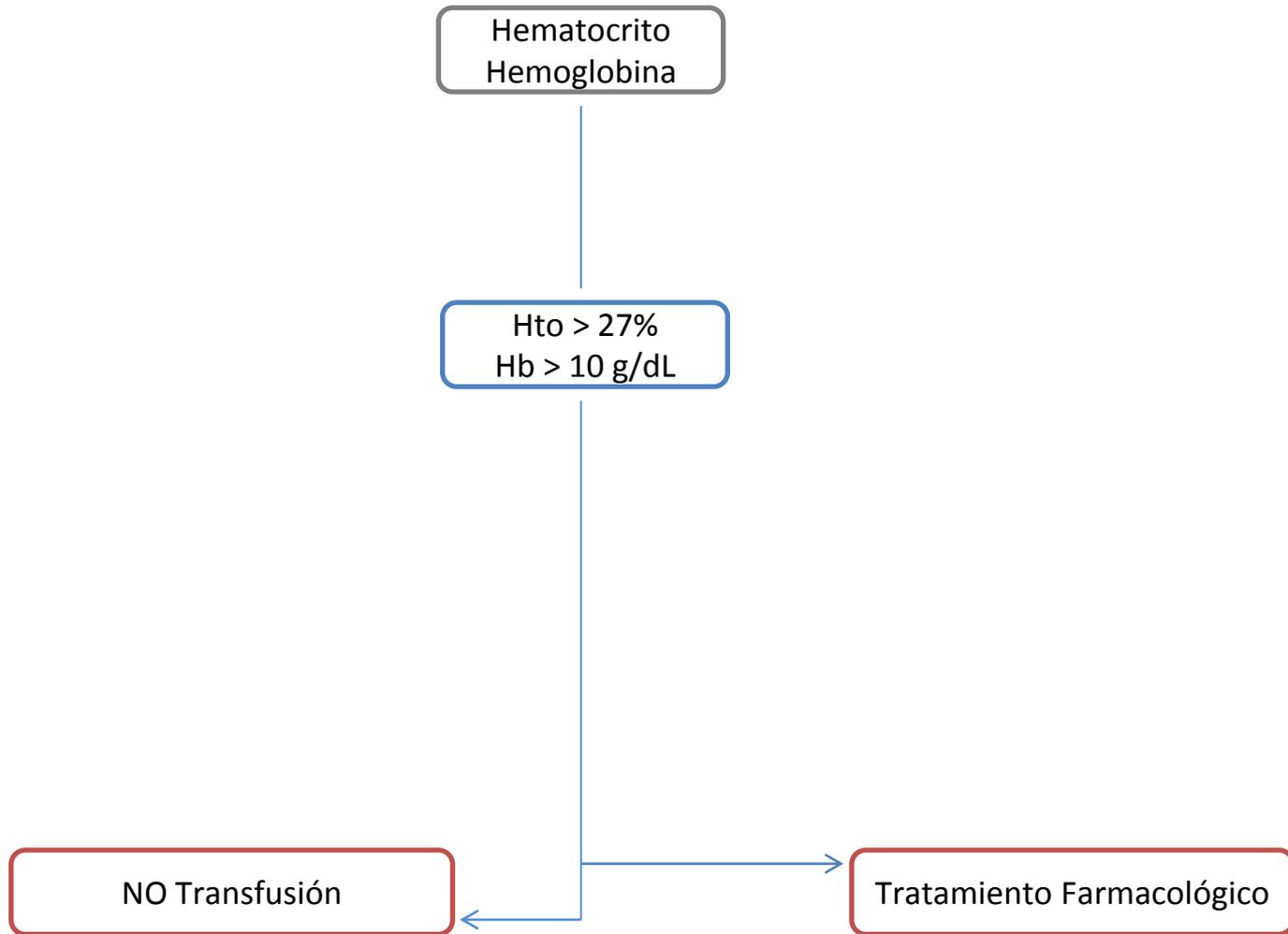
Estado Mental	Normal	Ansiedad	Estupor	Coma
Color y T° Extremidades	Normal	Palidez	Palidez	Palidez y Frialdad
Repleción Capilar	Normal	Lenta	Lenta	Indetectable
Frecuencia Respiratoria	Normal	Normal	Taquipnea	Taquipnea
Frecuencia Cardíaca (LPM)	Normal	100 – 120	> 120 débil	> 120 débil
Presión Arterial Sistólica	Normal	Normal	Baja	Muy Baja
Presión Arterial Diastólica	Normal	Elevada	Baja	Muy Baja

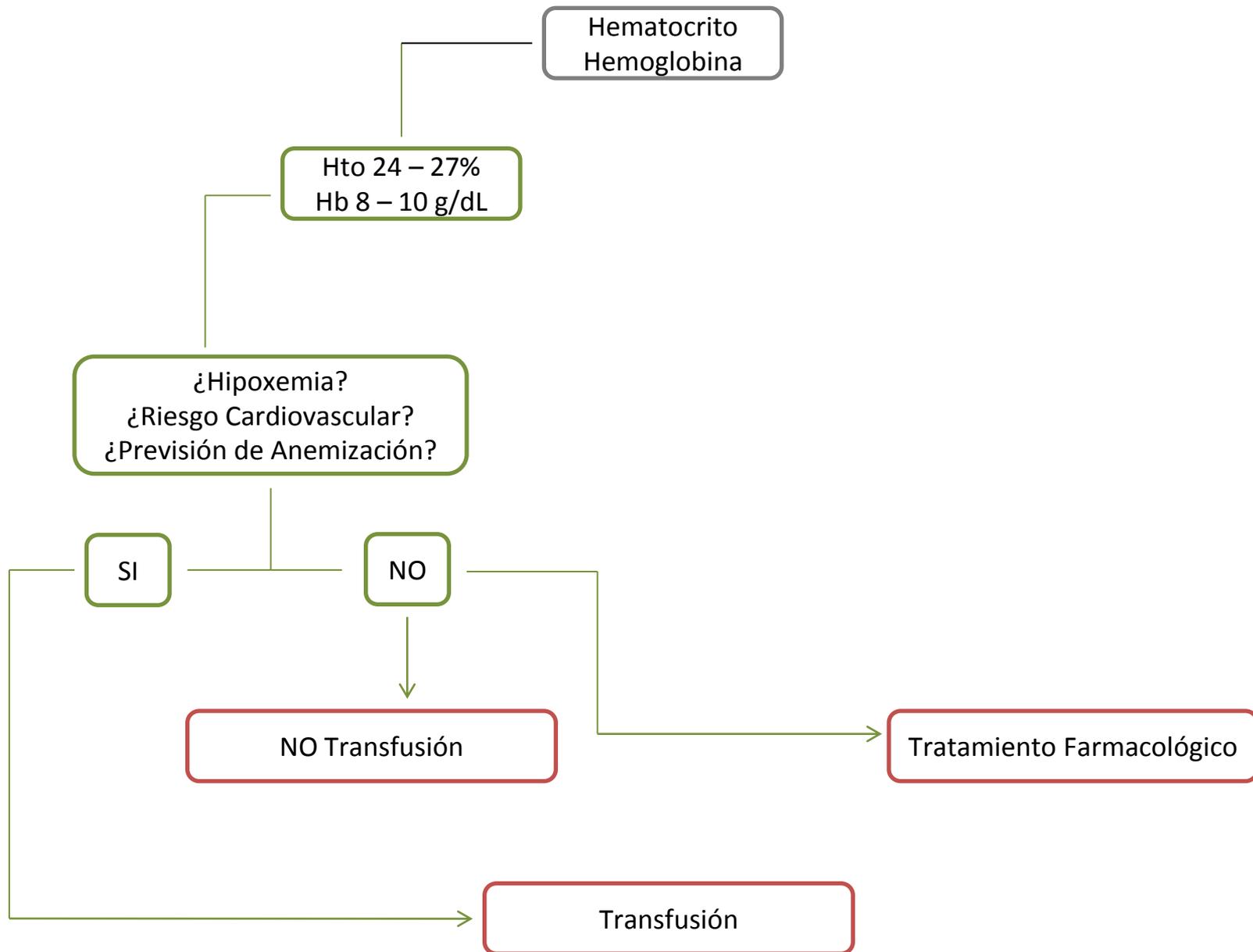
## Transfusión de Hematíes

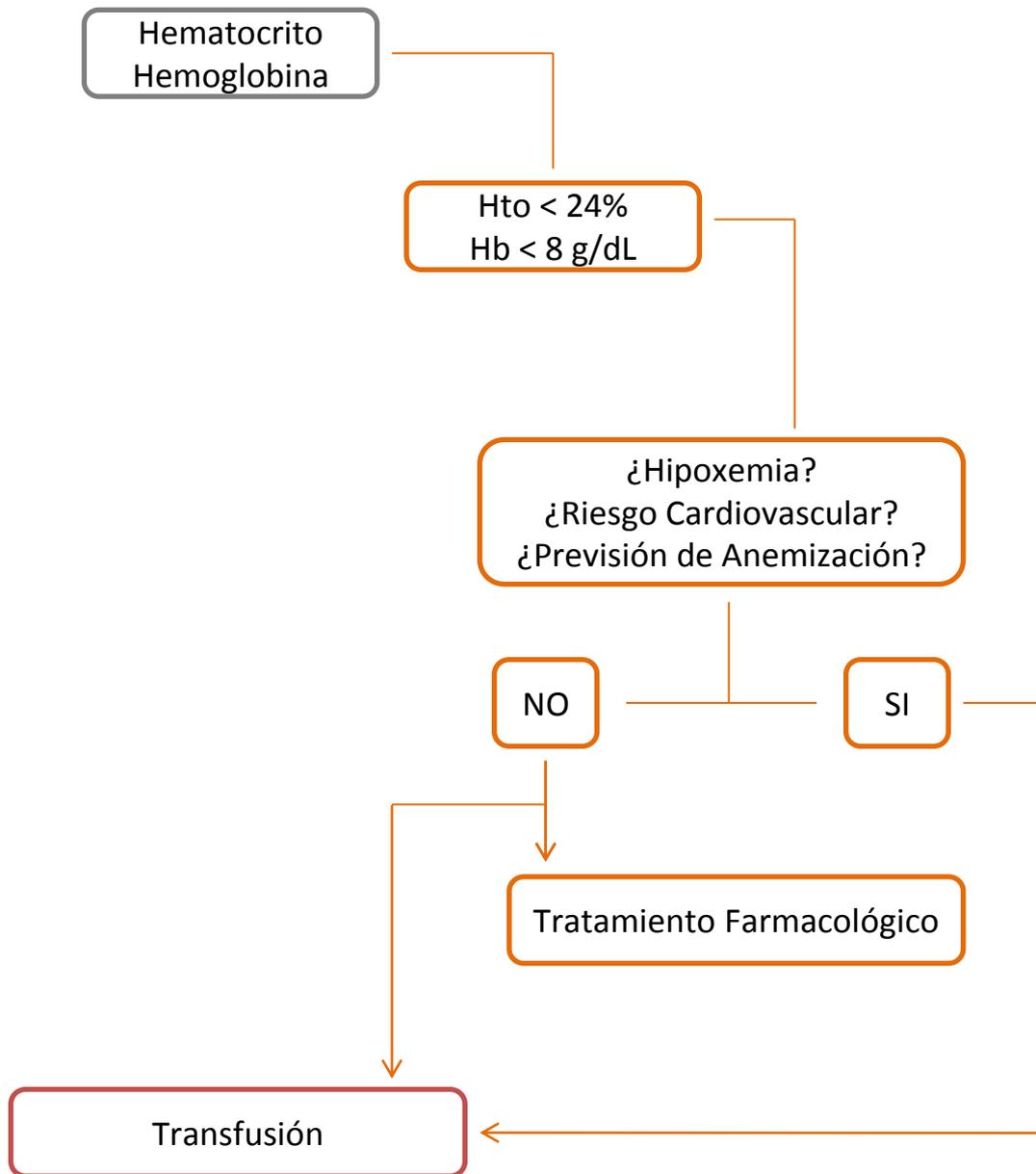
	NO	SOLO SI:	SI	SIEMPRE
<b>ANEMIA AGUDA</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Hb &lt; 8 g/dL o Hcto &lt; 24%</li> <li>Riesgo cardiovascular                             <ul style="list-style-type: none"> <li>□ Buscar Hb &gt; 9 – 10 g/dL</li> </ul> </li> <li>Hemorragia activa o Inminente</li> </ul>		

# ANEMIA CRÓNICA









# Riesgo hemorrágico



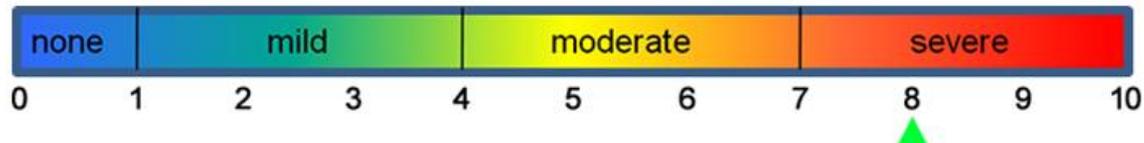
- Epistaxis □ 95%
- Telangiectasia Mucocutánea □ 75%
- **Compromiso Hepático □ 75%**
- Sangrado Gastrointestinal □ 33%
- Malformaciones Cerebrales □ 10% □ suele ser fatal

Please answer each of the following questions as they pertain to your TYPICAL symptoms **WITHIN THE LAST 3 MONTHS** for nose bleeding. Please answer all questions.

1. How often do you TYPICALLY have nose bleeding?
  - Less than once per month
  - Once per month
  - Once per week
  - Several per week
  - Once per day
  - Several per day
2. How long does your TYPICAL nose bleeding last?
  - < 1 minute
  - 1-5 minutes
  - 6-15 minutes
  - 16-30 minutes
  - > 30 minutes
3. How would you describe your TYPICAL nose bleeding intensity?
  - Not Typically Gushing or Pouring
  - Typically Gushing or Pouring
4. Have you sought medical attention for your nose bleeding?
  - No
  - Yes
5. Are you anemic (low blood counts) currently?
  - No
  - Yes
  - I don't know
6. Have you received a red blood cell transfusion SPECIFICALLY for nose bleeding?
  - No
  - Yes

8.08

Normalized Epistaxis Severity Score





# Recomendaciones



**Anticoagulant/antiplatelet therapy can increase the risk of epistaxis and the decision to use these agents should be based on the individual patient risk and benefits.**

recommendation: Strong  
Agreement: 100%



**International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia**

# Recomendaciones



## 6.2. Late Hospital and Posthospital Oral Antiplatelet Therapy

### Class I

1. Aspirin should be continued indefinitely. The maintenance dose should be 81 mg daily in patients treated with ticagrelor and 81 mg to 325 mg daily in all other patients (142-144). (*Level of Evidence: A*)
2. In addition to aspirin, a P2Y<sub>12</sub> inhibitor (either clopidogrel or ticagrelor) should be continued for up to 12 months in all patients with NSTEMI-ACS without contraindications who are treated with an ischemia-guided strategy. Options include:
  - Clopidogrel: 75 mg daily (143, 171) (*Level of Evidence: B*) or
  - Ticagrelor<sup>||</sup>: 90 mg twice daily (147, 148) (*Level of Evidence: B*)
3. In patients receiving a stent (bare-metal stent or DES) during PCI for NSTEMI-ACS, P2Y<sub>12</sub> inhibitor therapy should be given for at least 12 months (169). Options include:
  - Clopidogrel: 75 mg daily (170, 171) (*Level of Evidence: B*) or
  - Prasugrel<sup>#</sup>: 10 mg daily (172) (*Level of Evidence: B*) or
  - Ticagrelor<sup>||</sup>: 90 mg twice daily (147) (*Level of Evidence: B*)

2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With  
Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: Executive Summary

Historia Clínica: 63582

Tarjeta sanitaria: 3719523

Fecha nacimiento: 06/04/1944

Fecha	Usuario	Componente	Unidad	Grupo	Inicio transfusión	Final transfusión	Devolta
17/05/2012 (11:45)	ANA	HEMATIES	E000612041923	O+	17/05/2012 (13:15)		
17/04/2013 (10:42)	AMPARO	HEMATIES	E000613029652	O+	17/04/2013 (10:45)		
17/04/2013 (10:42)	AMPARO	HEMATIES	E000613029177	O+	17/04/2013 (12:02)		
28/05/2013 (10:10)	AMPARO	HEMATIES	E000613041534	O+	28/05/2013 (11:00)		
28/05/2013 (10:10)	AMPARO	HEMATIES	E000613041194	O+	28/05/2013 (10:10)		
05/07/2013 (11:29)	EMILIO	HEMATIES	E000613053790	O+	05/07/2013 (11:00)		
14/01/2014 (12:09)	JOSE VTE	HEMATIES	E000814000014	O+		14/01/2014 (13:50)	
14/01/2014 (12:09)	JOSE VTE	HEMATIES	E000613115740	O+		14/01/2014 (13:50)	
25/03/2014 (13:02)	MAITE	HEMATIES	E000614024588	O+		25/03/2014 (14:30)	
25/03/2014 (13:02)	MAITE	HEMATIES	E000614024943	O+		24/03/2014 (14:30)	

HEMATIES	214
Número total de unidades enviadas:	214

## HISTORIAL CRONOLÓGICO

SOLO UNIDADES ENVIADAS A TRANSFUNDIR

Historia Clínica: 477006

Tarjeta sanitaria: 3680743

Fecha nacimiento: 22/08/1936

Fecha	Usuario	Componente	Unidad	Grupo	Inicio transfusión	Final transfusión	Devolta
28/10/2014 (13:05)	JOSE VTE	HEMATIES	E000614093611	O+		28/10/2014 (15:00)	

HEMATIES	81
PLASMA FRESCO	4
PLAQUETAS	3
Número total de unidades enviadas:	88

# Manejo caso clínico



*Soporte transfusional a necesidad*

*Suplementación con Fe oral*

*Antiagregación con un único fármaco*

*¿Uso de inhibidores de la  
angiogénesis?*

Epistaxis:  
tratamiento según  
presentación.  
Valoración de  
Bevacizumab tópico

# Conclusiones



- Es una patología infradiagnosticada por su gran variedad de manifestaciones que pueden ser tratadas por diferentes especialistas.
- Es muy importante el abordaje multidisciplinar ya que permitirá un manejo óptimo de las diferentes manifestaciones.
- Es crucial el screening de las MAVs viscerales y su tratamiento de las potenciales complicaciones.
- Para decidir una pauta transfusional, es necesario relacionar los niveles de hemoglobina y/o hematocrito con la situación clínica y las comorbilidades de cada paciente.
- El manejo de la antiagregación/anticoagulación en pacientes con patología hemorrágica requiere la integración de las diferentes especialidades implicadas y cada caso debe individualizarse
- Los nuevos tratamientos en estudio son esperanzadores aunque debe valorarse atentamente el riesgo/beneficio que ofrecen.



*La medicina es la ciencia de la  
incertidumbre y el arte de la  
probabilidad.*

*William Osler*