

# Enfermedad de Rendu-Osler-Weber. Fístulas arteriovenosas

R.A. Gómez Tejada, R.J. Gené, C. Faure, S. Rossi, V. Vollberg y K. Rébora

División de Neumonología. División de Cardiología (Sección de Ecocardiografía). Servicio de Diagnóstico por Imágenes. Hospital de Clínicas José de San Martín. Universidad de Buenos Aires. Argentina.

La telangiectasia hemorrágica hereditaria (THH) o síndrome de Rendu-Osler-Weber es un trastorno sistémico infrecuente asociado con malformaciones vasculares pulmonares (MPAV). Aunque el diagnóstico clínico puede fundamentarse en las manifestaciones cutaneomucosas, de vías aéreas altas o en los múltiples episodios de sangrado, la presencia de un compromiso pulmonar suele cursar inaparente y definir el pronóstico.

Se presentan tres pacientes con una THH y con MPAV en los que la medición del *shunt* con O<sub>2</sub> al 100%, la ecocardiografía con contraste y la tomografía helicoidal sustentan el enfoque diagnóstico no invasor. En uno de los pacientes, la arteriografía confirmó la sospecha de MPAV única. Recibió emboloterapia quirúrgica con un *coil* y se obtuvo definida mejoría clínica y funcional.

**Palabras clave:** Malformaciones vasculares pulmonares. Telangiectasia hemorrágica hereditaria.

## Introducción

Las malformaciones pulmonares arteriovenosas (MPAV) son una alteración vascular infrecuente, detectada en sólo 3 casos, en 1953 por Sloan et al<sup>1</sup>, basados en 15.000 autopsias consecutivas.

Series más recientes han incluido unos 200 casos documentados de MPAV, con una incidencia anual de 4,3 casos (en centros médicos de complejidad terciaria)<sup>2-4</sup>.

Los objetivos de nuestro trabajo fueron: *a*) resumir las características clínicas y los recursos diagnósticos aplicados a 3 pacientes con MPAV en el Hospital de Clínicas José de San Martín de la Universidad de Buenos Aires; *b*) relevar su asociación con la enfermedad de Rendu-Osler-Weber (THH); *c*) destacar la utilidad de las pruebas de diagnóstico no invasivo (medición del *shunt* estimativo con O<sub>2</sub> al 100%, ecocardiograma con burbujas y tomografía axial computarizada (TAC) helicoidal de tórax, y *d*) describir la evolución del paciente 3, después de la cirugía para corregir MPAV, enfatizando su papel en la terapéutica.

Correspondencia: Dr. R.A. Gómez Tejada.  
División de Neumonología. Hospital de Clínicas José de San Martín.  
Avda. Córdoba, 2351, 7.º piso. 1120 Capital Federal. Argentina.  
Correo electrónico: ragomtej@mail.retina.ar; jgené@intramed.net.ar  
Recibido: 31-1-2002; aceptado para su publicación: 7-5-2002.

Rendu-Osler-Weber syndrome. Pulmonary arteriovenous fistulas. A report of three cases

Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT), or Rendu-Osler-Weber syndrome, is a rare disorder that is closely linked to the development of pulmonary arteriovenous malformations (PAVM). Diagnosis can be based on clinical signs such as upper respiratory tract changes or recurrent hemorrhagic events. Nevertheless, pulmonary involvement, a prognostic factor, may remain undetected.

In the three HHT cases with PAVM we report, the following diagnostic information was obtained non-invasively: shunt fraction measurements (breathing 100% oxygen), echocardiographic contrast studies, and three-dimensional helical computed tomographs. Arteriography demonstrated a single PAVM in one case and the patient underwent successful coil embolization, with clinical and functional improvement.

**Key words:** Pulmonary arteriovenous malformations. Hereditary hemorrhagic telangiectasia

## Observación clínica

### Caso 1

Mujer de 63 años, diagnosticada de enfermedad de Rendu-Osler-Weber desde hacía 20 años. Presentaba epistaxis de repetición desde los 12 años y antecedentes de sangrado nasal grave (requirió múltiples transfusiones de sangre). Sus antecedentes familiares eran compatibles con una enfermedad por telangiectasias (abuela fallecida durante un episodio de hemorragia nasal). Presentaba, además, telangiectasias generalizadas, tabaquismo de 5 paquetes-año, antecedentes de asma leve, disnea leve-moderada, hipertensión arterial leve, y signos radiológicos y por TAC de tórax indicadores de una hipertensión pulmonar. En junio de 2000 se le realizó una intervención quirúrgica con dermoplastia intranasal (fig. 1). El electrocardiograma (ECG) fue interpretado como indicativo de una miocardiopatía dilatada y una fibrilación auricular crónica. El hematocrito fue del 25%, el volumen corpuscular medio, de 72 µl, la hemoglobina corpuscular media, de 22 pg y la concentración de hemoglobina corpuscular media, del 31%. La espirometría arrojó los siguientes resultados: FVC, 1,580 l (59%); FEV<sub>1</sub>, 1,220 l (56%); FEV<sub>1</sub>/FVC, 77% (81%); FEF 25-75 y 0,98 l (41%; el esfuerzo fue subóptimo). El cálculo del *shunt* estimado mediante O<sub>2</sub> al 100% fue del 14,2%. La TAC helicoidal puso de manifiesto signos indirectos de hipertensión pulmonar secundaria, junto con una imagen tomográfica compatible con insuficiencia cardíaca. En resumen, se hallaron hilios engrosados de aspecto vascular, patrón parenquimatoso

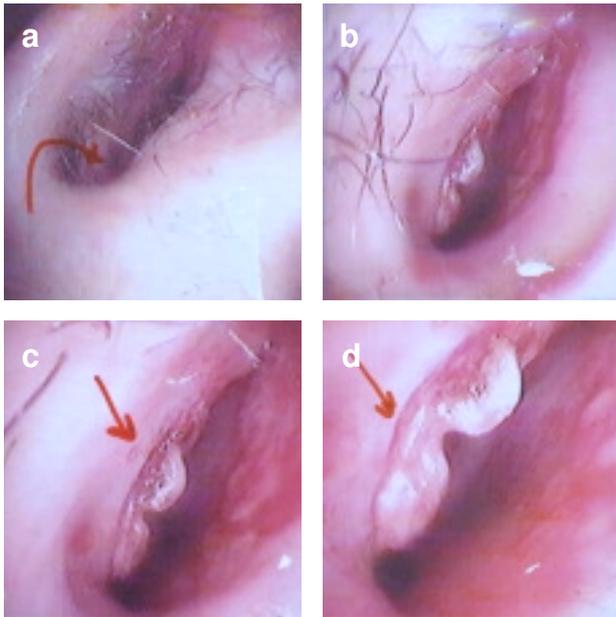


Fig. 1. Paciente 1, imagen fibrorrinoendoscópica (a, b, c, d), de formación irregular, con aspecto vascular, apoyada en el extremo posterior del tabique nasal (lado derecho); signos de sangrado nasal reciente (d).

pulmonar en parches (de tipo vidrio esmerilado, alternando con áreas normales), dilatación coronaria. El ECG con microburbujas evidenció pasaje del contraste hacia las cámaras izquierdas a partir del sexto a décimo latidos (test positivo).

#### Caso 2

Varón de 68 años diagnosticado de enfermedad de Rendu-Osler-Weber con más de 10 años de evolución, con antecedentes de EPOC y episodios de epistaxis de evolución incoercible, hemorragias digestivas graves previas que habían requerido repetidas transfusiones de sangre y tabaquismo de 20 paquetes-año. La espirometría puso de manifiesto: FVC, 2.940 l (66%); FEV<sub>1</sub>, 1.550 l (49%); FEV<sub>1</sub>/FVC, 53%; FEF 25-75, 0,50 l (16%). El test de difusión de monóxido de carbono (DLco) evidenció unos valores corregidos a la hemoglobina del paciente de 19,5 ml/mmHg/min (el 79% del valor teórico). La TAC helicoidal demostró redistribución de flujo, hilios de aspecto vascular y cardiomegalia. El cálculo del *shunt* estimado fue del 8,3%, y el ecocardiograma Doppler y con microburbujas evidenciaron dilatación de las cuatro cavidades, hipertrofia ventricular izquierda concéntrica, motilidad global y segmentaria conservada con velocidades aumentadas en las válvulas cardíacas. Se apreciaba insuficiencia tricúspide moderada, que permitió estimar hipertensión pulmonar grave (85 mmHg). Mediante contraste con microburbujas se observó el llenado de las cavidades derechas y el pasaje a las cavidades izquierdas de cantidad discreta del contraste a partir del octavo al décimo latidos. Descartados por el ecocardiograma los defectos septales (p. ej., comunicación interauricular) estos hallazgos se juzgaron compatibles con un *shunt* arteriovenoso pulmonar de grado leve.

#### Caso 3

Mujer de 43 años, con una anamnesis no significativa para THH. Sólo se detectaron antecedentes familiares de epistaxis no grave en un familiar (abuela). Consultó por disnea de esfuerzo de 6 meses a un año de evolución (clase funcional II-III

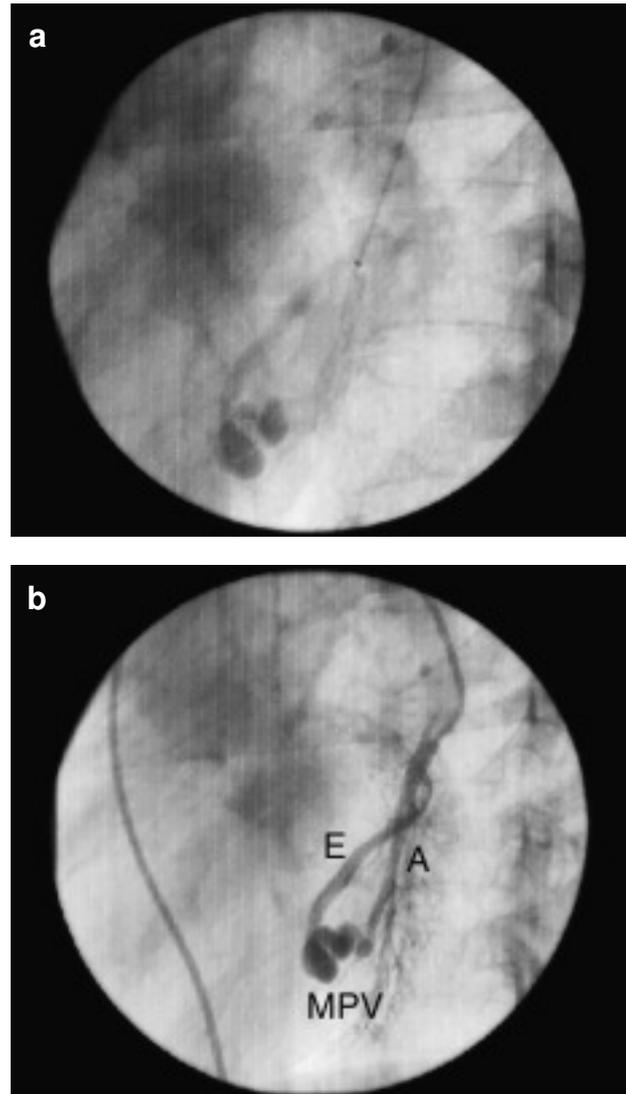


Fig. 2. Paciente 3; a) catéter colocado en la arteria pulmonar (hemitórax izquierdo). Nódulo lobulado sobre borde cardíaco izquierdo; b) la inyección de contraste destaca el vaso aferente (A), una malformación vascular polilobulada (MPV) y un vaso grueso eferente a la lesión (E).

a esfuerzos moderados o leves). La espirometría fue normal; el *shunt* calculado fue del 22%. La radiografía de tórax simple evidenció nódulo de densidad intermedia paracardíaco izquierdo. La TAC helicoidal puso de manifiesto: a) nódulo paracardíaco izquierdo con vaso medial relacionado; b) dos imágenes nodulares de diámetro menor ubicadas por fuera y por debajo del nódulo anterior (observadas en más de una incidencia o corte), y c) no se advertían signos de sobrecarga de volumen ni cardiomegalia. En el ecocardiograma Doppler con burbujas no se apreció pasaje de burbujas compatible con *shunt*. La arteriografía evidenció, en un estudio angiográfico pulmonar, una lesión de aspecto sacular única. No se revelaron otras lesiones nodulares manifiestas con el contraste (fig. 2).

Se practicó tratamiento de embolización con *coil*, que evolucionó posquirúrgicamente con disminución de la disnea previa y mayor tolerancia al esfuerzo físico. No hubo complicaciones asociadas con el procedimiento. Dos meses después se efectuó una nueva medición del *shunt* postratamiento quirúrgico, cuyo resultado fue del 3,8%.

## Discusión

Aunque las MPAV parecen relacionarse con más frecuencia con el sexo femenino (2:1) y predominan en la quinta y sexta décadas de la vida, su asociación a la enfermedad de Rendu-Osler-Weber resulta llamativa. El 65% de los casos con MPAV se diagnostican como telangiectasias hemorrágicas hereditarias (THH).

A su vez, del 15 a 35% de los pacientes con THH presentan MPAV<sup>5,6</sup>. En general, estos pacientes suelen manifestar MPAV en etapas avanzadas de la vida, y antes de los 20 años son más corrientes los episodios de epistaxis y las telangiectasias cutáneas, con diferente significación clínica<sup>5</sup>. En los pacientes con enfermedad de Rendu-Osler-Weber la presentación clínica sugiere el diagnóstico: disnea epistaxis, sangrados en piel o tracto gastrointestinal son elementos relevantes. En el examen físico pueden hallarse cansancio, nevos rubí, dedos hipocráticos y, más raras veces, cianosis.

Recientemente, Haitjema et al<sup>6</sup> abordaron la detección familiar de características compatibles con la THH en los pacientes con una enfermedad de Rendu-Osler-Weber y MPAV, y factores genéticos y metabólicos explicarían la variabilidad de la expresión clínica, aun entre miembros de una familia. Existe una creciente preocupación ante la sospecha de que muchos pacientes con una THH sean portadores de MAPV de pequeña magnitud o subclínicas. ¿Qué podría incidir en la distribución de MAPV y en su trascendencia clínica? La heterogeneidad clínica y la presencia de MAPV asociadas con la THH se han relacionado con receptores y ligandos para el factor transformador de crecimiento (TGF- $\beta$  superfamiliar), y se están reconociendo algunos defectos asociados con el patrón hereditario dominante autosómico de THH, en especial la codificación defectuosa de proteínas de transmembrana de las células endoteliales<sup>7</sup>. Los denominados complejos de receptor para TGF- $\beta$  superfamiliar son la endoglin (relacionada con el cromosoma 9) y la ALK-1 (ligada con el cromosoma 12). Es probable que modificaciones en los factores de crecimiento normal produzcan alteraciones del desarrollo vascular o en la estabilidad esperada frente a factores microbiológicos, físicos y químicos. Según Shovlin et al<sup>7</sup> las familias con trastornos de endoglin se asocian consistentemente con el desarrollo de MAPV. En cambio, las familias con trastornos de tipo ALK *like* registran baja penetrancia para el desarrollo de MPAV.

Nuestros pacientes reconocen rasgos clínicos comunes con la bibliografía: dos tercios referían epistaxis como manifestación principal, así como lesiones cutáneas sugestivas (pápulas, nevos rubíes, telangiectasias). La paciente 3 careció, en cambio, de tales signos clínicos, y se halló tos y disnea en todos ellos. Por otro lado, en la auscultación no se apreciaron cianosis, hemoptisis o frémitos torácicos.

La evaluación radiológica ocupa un lugar principal en el diagnóstico y, a este respecto, los trabajos de Swanson et al<sup>2</sup>, Dines et al<sup>3,4</sup> y Sluiter-Eringa et al<sup>8</sup> señalan que la radiografía es anormal en el 96% de los pacientes con una enfermedad de Rendu-Osler-Weber y MPAV. Así, hemos observado, en el caso 3, un nódulo pulmonar, y en los casos 1 y 2 signos vasculares de hiperflujo pul-

monar. El cálculo del *shunt* estimativo<sup>9</sup> y la evaluación con TAC helicoidal fueron los pasos consecutivos: el *shunt* se halló incrementado en el caso 2 moderadamente y en los 1 y 3 en forma marcada. La TAC helicoidal es actualmente relevante en la evaluación de los pacientes con MAPV, y Remy et al<sup>11,12</sup> observaron que la TAC fue más sensible que la angiografía para detectar MAPV (el 98 frente al 60%). Aunque la angiografía indicaría mejor la angioarquitectura de MAPV individuales, la TAC helicoidal se emplea preferentemente para evaluar MAPV y otras estructuras vasculares sin inyección de contraste. Se han obtenido muy buenos resultados diagnósticos en MAPV individuales, pero deben considerarse sus desventajas: a) la dificultad técnica de detener prolongadamente la respiración; b) la probable visualización incompleta de las MAPV, y c) la pobre diferenciación entre tumores vasculares y MAPV en algunos casos. La TAC helicoidal exhibió en nuestros pacientes signos directos de MPAV en el paciente 3 o hallazgos indirectos de MPAV en los 1 y 2: cardiomegalia, hilios ensanchados o vultuosos de aspecto vascular, dilatación coronaria, redistribución de flujo y patrón pulmonar en parches (alternancia de áreas tipo "vidrio esmerilado" con otras normales).

El diagnóstico ecocardiográfico fue nuestro otro método no invasor<sup>10</sup>. Se ha señalado una sensibilidad promedio del 90% en presencia de MPAV<sup>2</sup>. Además, el paciente 2 registró valores de presión arterial pulmonar (PAP) compatibles con una hipertensión pulmonar grave (HTP). Entonces nos planteamos ¿se debe esto a la condición del paciente, sea por HTP primaria o como resultado de muy reducida función ventricular izquierda con sobrecarga derecha?, ¿puede relacionarse la HTP con la THH? El reciente trabajo de Trembath et al<sup>14</sup> ha señalado la relevancia de la HTP en presencia de la enfermedad de Rendu-Osler-Weber. Podrían sospecharse bases genéticas afines para la expresión de cambios de aminoácidos en el receptor activinacina *like* 1 (ligado a ALK1). Esto significa que sujetos con enfermedad clínica y rasgos histopatológicos de HTP (primaria o no) se han presentado con mutaciones genéticas comunes a los pacientes con THH, que ocasionarían trastornos de la vía del factor de crecimiento TGF- $\beta$ , que determinarían la oclusión arterial (incremento de la presión vascular pulmonar) o, a la inversa, telangiectasias y desarrollo de comunicaciones vasculares típicas de la THH (fístulas), que producen sobrecarga hemodinámica y determinan una HTP en el circuito menor, independientemente del fallo ventricular izquierdo. En consecuencia, la pesquisa ecocardiográfica de la HTP no debe omitirse en los pacientes con una THH. La detección de MPAV por medios no invasores implica proponer una conducta quirúrgica. Confirmada por la arteriografía, la indicación quirúrgica es precisa<sup>8</sup>. El tratamiento de las MPAV se basa en su historia natural y en las altas tasas de morbimortalidad relacionadas: accidentes cerebrovasculares en 13% de los casos y absceso cerebral en 11%. La morbimortalidad total a los 6 años es del 22%<sup>2,3,8</sup> y las series recientes<sup>4</sup> señalan una tasa de éxito para la terapia de embolización con *coil* en MPAV cercana al 100%. También pueden presentarse, infrecuentemente,

algunas complicaciones autolimitadas: dolor pleurítico (13%), embolización aérea (5%), infarto de pulmón (3%) y trombosis venosa profunda (1,5%). A largo plazo puede aparecer una recanalización vascular o desarrollo de nuevas MPAV. Asimismo, en el 2% de los casos se han informado accidentes cerebrovasculares<sup>15</sup>.

En conclusión, las características clínicas no fueron uniformes en nuestros pacientes. En los dos primeros las manifestaciones hemorrágicas, cutaneomucosas o de la vía aérea superior fueron relevantes. Sangrados recurrentes se asociaron con repetidas transfusiones de sangre. En el tercero, en cambio, la disnea fue el síntoma único. Los recursos diagnósticos no invasores se emplearon con éxito para detectar un *shunt* arteriovenoso y sospechar la presencia de MPAV mediante la medición inicial del *shunt* estimado con O<sub>2</sub> al 100%. La TAC helicoidal señaló las consecuencias de la sobrecarga hemodinámica en los dos primeros pacientes, observadas en la enfermedad duradera, asociada con MAPV; en el tercero permitió confirmar, localizar y definir la MPAV, que se presentó como un nódulo radiológico único. En los dos primeros no se reconocieron MAPV individuales por la TAC helicoidal, lo que no descarta la existencia de MAPV en otros sitios del organismo. Por ejemplo, los sangrados característicos (en la vía aérea superior o en el tracto digestivo) son coherentes con MPAV diseminadas. El ecocardiograma Doppler reveló signos de hipertensión pulmonar en el segundo caso, y además, en los dos primeros hubo pasaje de contraste (burbujas) a las cámaras izquierdas, no compatible con defectos septales, lo que es sugestivo de un *shunt* extracardíaco.

La detección y la corrección temprana de MPAV son conductas básicas frente a los pacientes señalados. La repercusión funcional de la MPAV en el tercer caso fue modificada por la cirugía de embolización en forma rápida. Esto determinó la supresión de la disnea y, además, la corrección del *shunt* fisiológico: del 22 al 3,8%<sup>13</sup>. Así, ante la sospecha de MPAV y THH concomitante proponemos implementar:

1. Medición del *shunt* estimado con O<sub>2</sub> (al 100%).
2. TAC helicoidal de tórax.

### 3. Ecocardiograma con contraste por microburbujas.

La arteriografía pulmonar permanece como clave diagnóstica para verificar y cuantificar las MPAV.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sloan RD, Cooley RN. Congenital pulmonary arteriovenous aneurism. *Am J Roentgenol* 1953;70:183-210.
2. Swanson KL, Prakash VBS, Starson AW. Pulmonary arteriovenous fistulas: Mayo Clinic experience 1982-1997. *Mayo Clin Proc* 1999;74:671-80.
3. Dines DE, Arms RA, Bernatz PE, Gómez M. Pulmonary arteriovenous fistulas. *Mayo Clin Proc* 1974;49:460-5.
4. Dines DE, Seward JB, Bernatz PE. Pulmonary arteriovenous fistula. *Mayo Clin Proc* 1983;58:176-81.
5. Vase P, Holm M, Arendrup H. Pulmonary arteriovenous fistulas in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Acta Med Scand* 1985; 218:105-9.
6. Haitjena T, Disch F, Overtoom TTC, Westerman C, Lammers JW. Screening family members of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Med* 1995;99:519-23.
7. 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.
8. Slwiter-Eringa H, Oire NG, Slwiter HJ. Pulmonary arteriovenous fistula: diagnosis and prognosis in noncompliant patient. *Am Rev Respir Dis* 1969;100:177-88.
9. Gossage JR, Kang G. Pulmonary arteriovenous malformations. A state of the art review. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:643-61.
10. Barzilai B, Waggoner AD, Spessert C, Picus D, Goodenberger D. Two-dimensional contrast echocardiography in the detection and follow-up of congenital pulmonary arteriovenous malformations. *Am J Cardiol* 1991;68:1507-10.
11. Remy J, Remy-Jardin M, Wattinne L, Deffontaines C. Pulmonary Arteriovenous malformations: evaluations with CT of the chest before and after treatment. *Radiology* 1992;182:809-16.
12. Remy J, Remy-Jardin M, Girand F, Wattinne L. Angioarchitecture of pulmonary arteriovenous malformations: Clinical utility of three-dimensional helicoidal CT. *Radiology* 1994;191:657-64.
13. Terry PB, White RI, Barth KH, Kaufman SL, Mitchell SE. Pulmonary arteriovenous malformations: physiologic observation and results of therapeutic balloon embolization. *N Engl J Med* 1993;308:1197-200.
14. Trembath RC, Thompson J, Machado R, Morgan N, Atkinson C, Winship I, et al. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemmorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2001;345:325-34.
15. Lee DW, White RI, Eglin C, Pollak JS, Fayad PB, Wirth JA, et al. Embolotherapy of large pulmonary arteriovenous malformations: long term results. *Ann Thorac Surg* 1997;64:930-40.