

Telangiectasia hemorrágica hereditária: melhoria dramática após terapêutica com talidomida

Hereditary hemorrhagic telangiectasia: dramatic improvement after therapy with thalidomide

Eduardo Ribeiro¹, Eduardo Oliveira¹, Isabel Bastos², Carlos Seabra³

¹Serviço de Medicina Interna, ²Serviço de Gastroenterologia, ³Serviço de Hematologia Clínica. Centro Hospitalar do Baixo Vouga. Aveiro. Portugal

Resumen

A telangiectasia hemorrágica hereditária (THH) é uma doença autossômica dominante, caracterizada por telangiectasias mucocutâneas e viscerais, envolvendo vários órgãos com malformações vasculares. Apresentamos o caso de um paciente com THH e anemia grave por deficiência de ferro, dependente de transfusões de sangue a cada 3 semanas, apesar da terapêutica com ferro endovenoso. Iniciou terapêutica hormonal com estradiol, sem resposta hematológica satisfatória, pelo que começou tratamento com talidomida 200 mg/dia, com melhoria evidente, sem necessidade de transfusões adicionais, mesmo após redução da dose para 100 mg/dia. Apesar do tratamento prolongado, não ocorreram efeitos colaterais.

Palabras clave: Telangiectasia hemorrágica hereditária. Anemia. Talidomida.

Abstract

Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) is an autosomal dominant disease that is characterized by mucocutaneous and visceral telangiectasia, involving several organs with vascular malformations. We present a patient with HHT and severe iron deficiency anemia, requiring blood transfusions every 3 weeks, despite treatment with intravenous iron. There was no satisfactory haematological response after hormone therapy with estradiol, so we started treatment with thalidomide 200 mg / day, with dramatic improvement, with no need for transfusions, even after dose reduction to 100 mg / day. Despite the long treatment with thalidomide, side effects did not occurred.

Keywords: Hereditary hemorrhagic telangiectasia. Anemia. Thalidomide.

Introdução

A telangiectasia hemorrágica hereditária (THH) ou síndrome de Rendu-Osler-Weber é uma doença hereditária, autossômica dominante, com uma prevalência variável¹. A THH é caracterizada por telangiectasias que podem envolver a pele e as mucosas, mas também o cérebro (10%-15%), pulmão (5%-30%), tracto gastrointestinal (15%-30%) e fígado (até 70%)^{1,2}. Pode apresentar-se como malformações arteriovenosas (MAV) ou como múltiplas telangiectasias difusas³.

A THH classifica-se em 2 tipos, sendo a tipo 2 a mais frequente. É causada por mutações em genes que codificam proteínas transmembranares envolvidas na via de sinalização do factor de crescimento de transformação (TGF)- β e são predominantemente expressas no endotélio vascular². Na THH tipo 1, ocorre uma mutação no gene da endogлина no cromossoma 9q344 e na THH tipo 2, ocorre uma mutação no gene da cinase do receptor-like da ativina (ALK)-1, no cromossoma 12q135.

O diagnóstico clínico de THH baseia-se na presença de pelo menos três das quatro principais características clínicas (critérios de Curaçau): epistáxis, telangiectasias cutâneas ou mucosas, envolvimento visceral e história familiar de THH¹.

Apresentamos um caso de um paciente com THH grave, com anemia sideropénica dependente de transfusões, tratado com talidomida de forma extremamente eficaz.

Relato de caso

Paciente do sexo masculino, de 66 anos de idade, enviado para a consulta de Hematologia Clínica em Novembro de 2008 por anemia grave (hemoglobina 6.7 g/dL). Apresentava epistáxis frequentes, negando hematemeses, melenas, rectorragias ou quaisquer outras queixas relacionadas com o sistema digestivo.

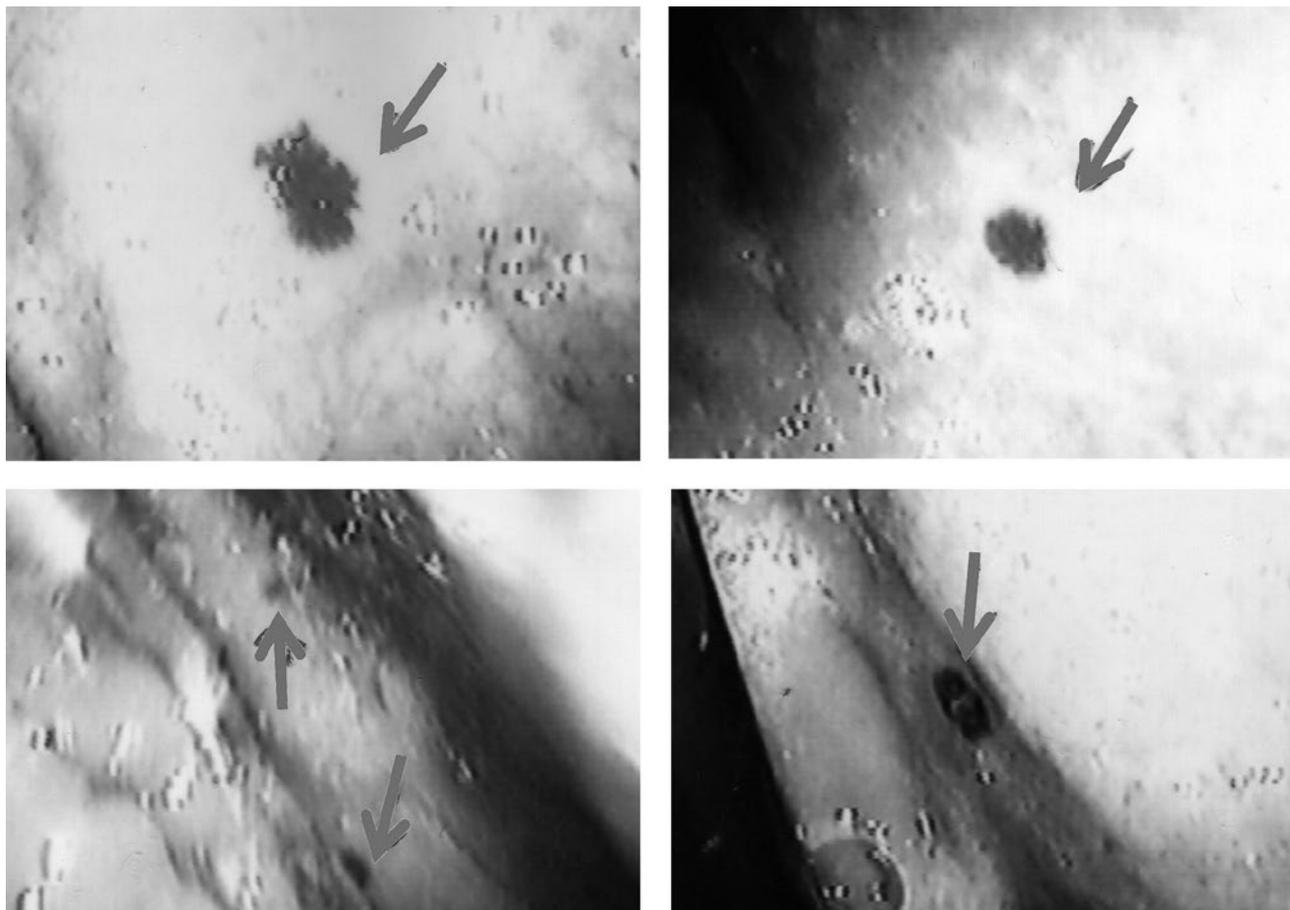
Tratava-se de um paciente com história familiar de telangiectasia hemorrágica hereditária, com envolvimento da avó paterna, pai, 3 irmãos, 1 filho, 1 neto e 2 sobrinhos. Encontrava-se medicado com ferro 90mg + ácido fólico 1mg por dia, desde há muito tempo. Dois anos antes tinha realizado colonoscopia e endoscopia digestiva alta, que não revelaram alterações.

Ao exame objectivo apresentava telangiectasias dos lábios, mucosa oral e nariz. A pesquisa de sangue oculto nas fezes foi positiva.

Dada a resistência ao ferro oral, iniciou terapêutica com ferro endovenoso, com resposta parcial, mantendo no entanto necessidade de transfusões sanguíneas a cada 3 semanas. Nessa altura iniciou também terapêutica com ácido aminocapróico 3g 3 vezes ao dia, sucralfato 1g 3 vezes ao dia e omeprazol 20mg por dia.

Dados os antecedentes familiares de telangiectasia hemorrágica hereditária, realizou angio-TC pulmonar e cerebral, em Abril de 2009, que não mostraram alterações sugestivas de malformações arterio-venosas. Ainda nesse mesmo mês realizou endoscopia digestiva alta que mostrou várias telangiectasias no estômago (figura 1) e duodeno, colonoscopia que mostrou uma telangiectasia com 2 mm próxima da válvula ileocecal, e endoscopia através de cápsula que mostrou múltiplas angiodisplasias no intestino delgado.

Figura 1. Telangiectasias no estômago (setas)



Iniciou terapêutica com estradiol 50 mcg + noretisterona 250 mcg por via transdérmica, sem que tenha havido resposta hematológica.

Em Dezembro de 2009 suspendeu o estrogénio e iniciou terapêutica com Talidomida, 200mg por dia, tendo necessitado apenas de transfusão de 4 unidades de concentrado de eritrócitos em Janeiro de 2010, não necessitando de mais transfusões posteriormente (figura 2).

Em Julho de 2010 suspendeu talidomida, 7 meses após o seu início, por estabilidade do valor de hemoglobina, retomando em Agosto de 2011, agora apenas com 100 mg por dia. Teve necessidade de suspender a talidomida em Novembro de 2011, aquando da colocação de prótese na anca esquerda, dado o risco trombótico do fármaco^{6,7}, retomando em Março de 2012, 100mg por dia e, desde então, tem tido valores de hemoglobina acima de 10 g/dL, sem necessidade transfusão sanguínea.

Discussão

Em geral, o tratamento de THH destina-se a controlar os sintomas locais e sistémicos. É importante o rastreio e vigilância das lesões, bem como medidas para evitar complicações associadas com as MAV. Por causa da natureza sistémica desta doença, deverá ser considerada uma abordagem multidisciplinar envolvendo um pneumologista, otorrinolaringologista, radiologista de intervenção, neurologista, neurocirurgião, geneticista, cardiologista, gastroenterologista, hepatologista e hematologista. O papel do tratamento

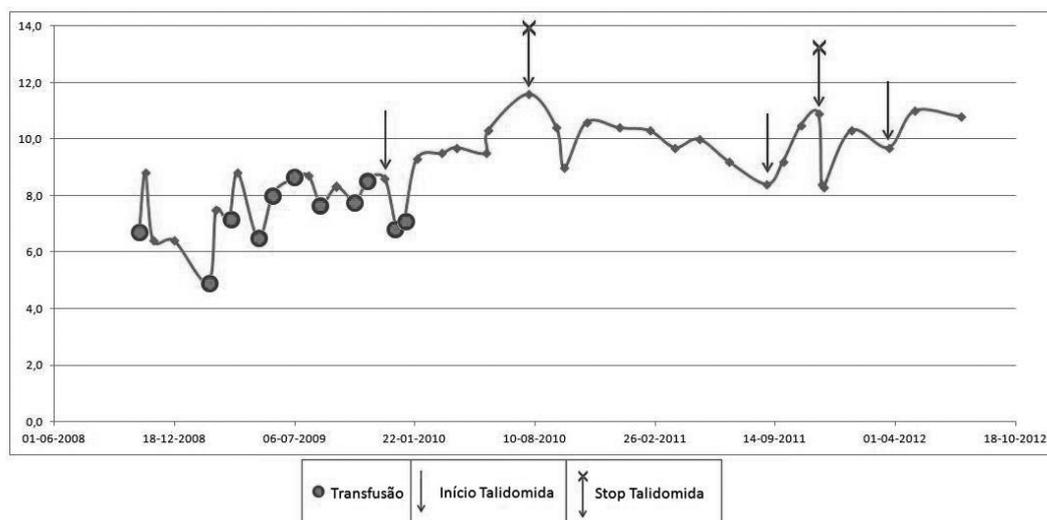
médico na prevenção da progressão de lesões vasculares na THH não é muito animador. Há relatos de eficácia de medicamentos anti-angiogénicos, tais como anticorpos contra o factor de crescimento do endotélio vascular (VEGF) – bevacizumab –, estrogénios, talidomida e interferão⁸.

Os mecanismos pelos quais a talidomida inibe o sangramento pelas malformações vasculares são desconhecidos, embora seja referido que regula a expressão de componentes de vias de sinalização que estão envolvidos na estimulação ou inibição da angiogénese, tais como a via do VEGF⁹. Mais recentemente, tem sido mostrado a sua actuação nas células endoteliais da extremidade dos vasos imaturos¹⁰.

Os doentes com THH com hemorragia digestiva são submetidos, por vezes, a numerosos procedimentos endoscópicos ou cirúrgicos para prevenir o sangramento recorrente. Além disso, estes pacientes geralmente necessitam de transfusões de concentrados de eritrócitos e suplementação com ferro. A hemorragia gastrointestinal em pacientes com THH pode ser reduzida através da administração de uma combinação de estrogénio-progesterona¹¹. Esta terapêutica, no entanto, é problemática em pacientes do sexo masculino pois os efeitos colaterais (ginecomastia, edema, e feminização) são frequentemente muito pronunciados.

O nosso paciente apresentava anemia recorrente com necessidade de transfusões a cada 3 semanas. A terapêutica

Figura 2.- Evolução do valor de hemoglobina (g/dL)



com talidomida levou a que se atingisse valores de hemoglobina persistentemente acima de 10 g/dL, tornando desnecessárias as transfusões, mesmo quando se reduziu a dose para 100mg por dia.

A terapêutica com talidomida pode ter numerosos efeitos adversos⁶, destacando-se, pela elevada frequência, hipocalcemia (72%), edema (57%), neuropatia sensitiva (54%), dispneia (42%), fraqueza muscular (40%), sonolência (36%), neutropenia (31%), confusão (28%) e tromboembolismo venoso (23%), sendo que o uso deste fármaco aumenta o risco de tromboembolismo venoso em 2.6 vezes⁷.

Na literatura existem alguns relatos e pequenas séries de pacientes com THH com anemia recorrente tratados com talidomida com sucesso¹²⁻¹⁴, embora em alguns pacientes a terapêutica tenha sido abandonada por efeitos colaterais do fármaco^{12,13}, e num outro não tenha tido sucesso pleno, com necessidade de intervenção endoscópica para tratamento de angiodisplasia¹⁴.

O nosso paciente destaca-se pela excelente resposta que teve à terapêutica, mesmo com 100mg por dia, sem ocorrência de efeitos colaterais, não necessitando de transfusões de eritrócitos desde há 33 meses. Como o nosso paciente se mantém controlado com esta terapêutica, sem ocorrência de efeitos colaterais, não pensamos para já recorrer ao bevacizumab porque, apesar de mais seguro, tem uma toxicidade que não é desprezível, podendo provocar insuficiência cardíaca, hemorragias, tromboembolismo arterial e hipertensão arterial, além de ser mais dispendioso¹³.

Não existem na literatura recomendações ou consenso quanto à dose e duração do tratamento com talidomida. Com vista à redução da incidência de efeitos colaterais tem-se optado por fazer tratamentos curtos (até 12 meses), repetidos posteriormente se necessário, com doses entre

100mg e 300mg por dia^{12,14}. Tem sido essa a estratégia que temos seguido para o nosso paciente.

Aguarda-se o resultado de um ensaio randomizado multicêntrico realizado nos EUA acerca da eficácia e segurança da talidomida no tratamento da hemorragia gastrointestinal por MAV¹⁵.

Bibliografia

- Grand'Maison A: Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Can Med Assoc J* 2009;180(8):833-835
- Garcia-Tsao G: Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Hepatol* 2007;46:499-507
- Guttmacher AE, Marchuk DA, White RI Jr: Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 1995;333:918-924
- McAllister KA, Grogg KM, Johnson DW, et al: Endoglin, a TGF-beta binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1. *Nat Genet* 1994;8:345-351
- Johnson DW, Berg JN, Baldwin MA, et al: Mutations in the activin receptor-like kinase 1 gene in hereditary haemorrhagic telangiectasia type 2. *Nat Genet* 1996;13:189-195
- Thalidomide – drug information. Lexicomp 2012
- El Accaoui RN, Shamseddeen WA, Taher AT: Thalidomide and thrombosis - a meta-analysis. *Thrombosis and Haemostasis* 2007; 97(6):1031-1036
- Sharathkumar AA, Shapiro A: Hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Haemophilia* 2008;14:1269-1280
- Melchert M, List A: The thalidomide saga. *Int J Biochem Cell Biol* 2007;39:1489-1499.
- Therapontos C, Erskine L, Gardner ER, Figg WD, Vargesson N: Thalidomide induces limb defects by preventing angiogenic outgrowth during early limb formation. *Proc Natl Acad Sci* 2009;106:8573-8578.
- van Cutsem E, Rutgeerts P, Vantrappen G: Treatment of bleeding gastrointestinal vascular malformations with oestrogen-progesterone. *Lancet* 1990;335:953-955
- Garrido A, Sayago M, López J, et al: Thalidomide in refractory bleeding due to gastrointestinal angiodysplasias. *Rev Esp Enferm Dig* 2012; 104(2):69-71
- Amanzada A, Töppler GJ, Cameron S, Schwörer H, Ramadori G: A Case Report of a Patient with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Treated Successively with Thalidomide and Bevacizumab. *Case Rep Oncol* 2010;3:463-470
- Heidt J, Langers AMJ, van der Meer FJM, Brouwer RE: Thalidomide as treatment for digestive tract angiodysplasias. *The Netherlands Journal of Medicine*. 2 0 0 6 Decembre, 6 4 , 1 1:425-428
- Kumar A, Gossage J: Thalidomide Reduces Arteriovenous Malformation Related Gastrointestinal Bleeding. *ClinicalTrials.gov* NCT00389935