

Telangiectasia hemorrágica hereditaria: utilidad de los anticuerpos monoclonales en su tratamiento

Hereditary hemorrhagic telangiectasia: usefulness of monoclonal antibody treatment

Marta Mendieta Eckert¹, Guillermo Barreiro García², Araceli Cánovas Fernández², M^a Victoria Egurbide Arberas²

¹Servicio de Dermatología. Hospital de Cruces. Baracaldo. Vizcaya. Universidad del País Vasco

²Servicio de Medicina Interna. Hospital de Cruces. Baracaldo. Vizcaya. Universidad del País Vasco

Resumen

La Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (THH) es una displasia vascular multisistémica progresiva caracterizada por telangiectasias mucocutáneas y conexiones arteriovenosas. Su clínica más frecuente son las epistaxis recurrentes, con anemia ferropénica, por lo que la base de su tratamiento es la ferroterapia. En ocasiones el tratamiento disponible es insuficiente planteándose nuevos tratamientos dirigidos. Presentamos un caso de THH con mala evolución por la presencia de malformaciones arteriovenosas pulmonares y epistaxis recurrentes, y el uso compasivo de un anticuerpo monoclonal (bevacizumab) como alternativa terapéutica.

Palabras clave: Telangiectasia hemorrágica hereditaria. Epistaxis. Malformaciones arteriovenosas pulmonares. Bevacizumab. Anticuerpo monoclonal.

Abstract

The Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia is a progressive multisystem vascular dysplasia characterized by mucocutaneous telangiectasias and arteriovenous connections. Its most common symptomatology is recurrent epistaxis, with iron deficiency anemia, so the basis of the treatment is the iron therapy. Sometimes the treatment is insufficient so consider new targeted therapies. We report a case of HHT with poor outcome by the presence of pulmonary arteriovenous malformations and recurrent epistaxis, and the compassionate use of a monoclonal antibody (bevacizumab) as a therapeutic alternative.

Key words: Hereditary hemorrhagic telangiectasia. Epistaxis. Pulmonary arteriovenous malformations. Bevacizumab. Monoclonal antibody.

Introducción

La Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (THH), o enfermedad de Rendu-Osler-Weber, es una displasia vascular multisistémica caracterizada por telangiectasias (principalmente mucocutáneas) y conexiones arteriovenosas viscerales (fundamentalmente en hígado, pulmón, tracto gastrointestinal y sistema nervioso central), con una prevalencia aproximada de 1/5.000-10.000 según regiones, si bien podría estar infradiagnosticada¹. Algunos de los factores implicados en la patogénesis son concentraciones plasmáticas y tisulares de VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) y de TGF- β (factor de crecimiento transformante β) aumentadas, teniendo como resultado una regulación positiva de la angiogénesis con estructuras vasculares anormales^{2,3,4}.

Existe gran variabilidad clínica: la mayoría son paucisintomáticos sin limitaciones en su vida, sin embargo, algunos estudios

muestran una mortalidad mayor de la esperada para pacientes jóvenes¹. El diagnóstico se debe sospechar ante epistaxis de repetición con anemia ferropénica, y se realiza mediante los criterios de Curaçao (tabla 1)². La evaluación inicial debe incluir una historia clínica exhaustiva y la búsqueda de malformaciones arteriovenosas (MAV).

El manejo debe ser multidisciplinar dirigido por un médico conocedor de la enfermedad, con evaluación, hematemetría y fecatest anual, y TAC torácico cada 3-5 años puesto que las lesiones a todos los niveles progresan en tamaño y número⁵. La base del tratamiento es la ferroterapia y, aunque no existen consensos, se utilizan antifibrinolíticos, hormonoterapia y nuevos tratamientos dirigidos con resultados dispares⁶. Dentro del manejo se impone la prevención de complicaciones con embolización de malformaciones arteriovenosas pulmonares (MAVp), profilaxis antibiótica ante procedimientos que lo requieran y búsqueda de progresión de la enfermedad³.

Presentamos un caso de mal pronóstico y su plan terapéutico.

Caso clínico

Mujer de 43 años con telangiectasia hemorrágica hereditaria (THH) de más de 10 años de evolución, múltiples telangiectasias mucocutáneas (imagen 1), epistaxis de repetición tratadas con estrógenos tópicos y embolizaciones de distintas ramas arteriales y malformaciones arteriovenosas pulmonares (MAVp) embolizadas en 2 ocasiones (última en 2008). Entre sus antecedentes destacan anemia ferropénica crónica precisando transfusiones de repetición, miocardiopatía hipertrófica obstructiva y un episodio de trombosis venosa profunda que obligó a

Tabla 1. Criterios de Curaçao para el diagnóstico de la telangiectasia hemorrágica hereditaria

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Epistaxis espontáneas recurrentes 2. Telangiectasias mucocutáneas múltiples en localizaciones características: dedos, labios, nariz, mucosa oral, lengua 3. Malformaciones arteriovenosas viscerales: gastrointestinales, pulmonares, hepáticas, SNC 4. Diagnóstico en pariente de primer grado |
|---|

Diagnóstico definitivo: ≥ 3 criterios / Diagnóstico posible: 2 criterios

retirada del tratamiento estrogénico. Ingresó por disnea de reposo de 4 días de evolución con aumento de su ortopnea basal, refiriendo como antecedente una epistaxis copiosa la semana previa. A su llegada la paciente se encontraba taquipneica (40rpm) con una saturación O₂ 86% a aire ambiente y del 92% con ventimask al 35%, hipoventilación pulmonar generalizada, distensión abdominal y edemas en extremidades inferiores. Análiticamente destacaba una anemia ferropénica (hemoglobina 9,3 mg/dl), en la placa de tórax cardiomegalia masiva con derrame pleural bilateral y, en ecocardiograma realizado de urgencia, un derrame pericardico moderado sin compromiso hemodinámico, diagnosticado en TAC torácico previo que también mostraba nuevas MAVp. Con el diagnóstico de insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) en el contexto de anemia y aumento del shunt por nuevas MAVp, se procedió a tratar sus desencadenantes. La primera medida fue la transfusión paulatina de concentrados de hematíes seguido de la embolización de las MAVp. Tras la embolización la paciente presentó episodio de insuficiencia respiratoria aguda con desaturación (Sat O₂ 70% a aire ambiente) precisando tratamiento con perfusión de furosemida y dopamina. Durante el ingreso sufrió epistaxis que requirió múltiples transfusiones y un taponamiento anterior que no pudo ser retirado por epistaxis recurrentes. Asimismo presentó bacteriemia por *S. aureus* secundaria a flebitis por venoclisis y sinusitis tras manipulación del taponamiento. Durante la arteriografía se visualizaron nuevas fistulas en formación no susceptibles de embolización y robo de sangre hacia lóbulos pulmonares inferiores (imagen 2), datos de mal pronóstico.

Ante la progresión de la enfermedad, se aprobó el uso compasivo de bevacizumab en nuestra paciente^{7,8,9,10,11}. La dosis propuesta es de 5 mg/kg cada 2 semanas durante 4-6 ciclos con controles periódicos de la tensión arterial y de la proteinuria^{10,11}. Aparentemente el fármaco fue bien tolerado, sin embargo hubo que retirarlo antes del tercer ciclo por proteinuria en rango nefrótico (4,1 gr/24h). Asimismo entre el primer y segundo ciclo, durante un segundo ingreso, la paciente presentó dos episodios de fibrilación auricular paroxística sin desencadenante conocido con buena respuesta a amiodarona y a aumento de la dosis de atenolol. Durante el tratamiento (2 ciclos) nuestra paciente no volvió a precisar transfusiones, manteniendo una hemoglobina de 14 mg/dl, valores antes no alcanzados. Asimismo la paciente refirió una mejoría subjetiva de las lesiones cutáneas.

Dada la cardiopatía y que la mayor afectación en nuestro caso es la pulmonar, otra alternativa que se contempló fue la del trasplante pulmonar/cardio-pulmonar propuesto en los casos de MAVp difusas con hipoxemia severa por lo que se solicitó valoración a un hospital de referencia (pendientes de respuesta).

Discusión

La THH es una enfermedad rara de herencia autosómica dominante con penetrancia variable en relación con la edad. Pese a su heterogeneidad se han identificado principalmente 2 locis: el del gen de la endoglina (ENG) y el gen del receptor de la actividad tipo cinasa 1 (ALK1) dando lugar a la THH tipo 1 y tipo 2 respectivamente. Dichas mutaciones afectan, principalmente por haploinsuficiencia, a la vía de señalización del factor de crecimiento transformante β /proteínas morfogénicas óseas (TGF- β /BMP) la cual regula la angiogénesis entre otros procesos^{2,3}.

La manifestación más temprana y frecuente es la epistaxis (90%). Las telangiectasias mucocutáneas aparecen posteriormente y son de escasa morbilidad. Las malformaciones arteriovenosas pulmonares (MAVp) suelen ser múltiples produciendo hipoxemia y disnea, si bien, un 30-40% de casos asintomáticos se presenta con clínica neurológica por embolias paradójicas (accidentes cerebrovasculares, abscesos cerebrales). Las malformaciones vasculares hepáticas son con frecuencia asintomáticas aunque pueden ser causa de insuficiencia cardiaca de alto gasto, hipertensión portal y fallo hepático. A nivel gastrointestinal se producen hemorragias (crónicas o agudas) de presentación tardía, ocasionando anemia ferropénica. Las malformaciones vasculares en sistema nervioso central (SNC) son frecuentemente asintomáticas aunque pueden manifestarse como accidentes cerebrovasculares, cefalea o epilepsia^{2,12}.

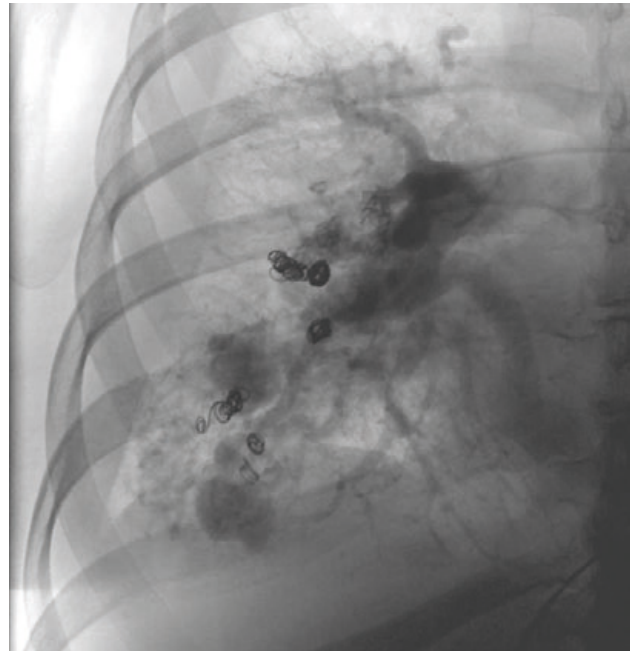
El estudio diagnóstico incluye cribado de las MAVp bien mediante un ecocardiograma con contraste o TAC torácico, que en caso de ser positivos se confirmarían mediante arteriografía pulmonar recomendándose embolización de las fistulas mayores de 3 mm para prevenir manifestaciones neurológicas³. Aunque existe controversia sobre el manejo de las MAV del SNC, algunos autores recomiendan la realización de una angiorresonancia magnética cerebral con contraste, y en caso de ser positiva realizar cada 1-3 años una resonancia magnética. Sin embargo, y puesto que no existe tratamiento preventivo, no se recomienda el cribado de malformaciones vasculares a nivel gastrointestinal ni hepático salvo para confirmar el diagnóstico de THH¹².

El caso descrito presentaba numerosas fistulas arteriovenosas pulmonares que fueron tratadas con múltiples embolizaciones sin conseguir el control de la enfermedad. Por este motivo, se planteó el tratamiento con bevacizumab sistémico, con el que recientemente se han informado respuestas favorables^{7,8,9,10,11}. El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado contra VEGF, factor que recordamos está aumentado en la patogénesis de la THH⁴. Dicho anticuerpo está indicado en tumores, principalmente de colon y mama, y aunque no figura en las indicaciones, se han descrito respuestas favorables en casos aislados de THH. Entre sus efectos se han descrito disminución de los signos cutáneos, de la necesidad de transfusiones, de la frecuencia y duración de las epistaxis, aumento de la ferritina y estabilización de las MAV, incluso en el caso más sorprendente regresión de MAV hepáticas revirtiendo la indicación de trasplante¹¹. Nuestra paciente respondió inicialmente al tratamiento, no obstante tuvo que interrumpirse por la aparición de efectos secundarios: proteinuria en rango nefrótico y alteraciones del ritmo cardiaco. En la ficha técnica del bevacizumab figura taquicardia supraventricular cuando se usa con quimioterapia y además recordemos que la paciente presentaba una cardiopatía arritmogénica.

Figura 1



Figura 2



En el caso de las MAVp, una alternativa a la embolización es la redistribución del flujo pulmonar mediante la oclusión de arterias lobares de los lóbulos más afectados de forma permanente, evidenciándose un aumento de la PaO₂ sin mejoría evidente de la disnea¹³. Finalmente, el trasplante pulmonar/cardio-pulmonar es una opción terapéutica en casos de no respuesta a otros tratamientos como es el caso de la paciente descrita. Sin embargo, en algunas revisiones¹³ se concluye que esta medida presenta una menor supervivencia que el curso natural de la enfermedad.

Conclusiones

La THH es una enfermedad, a menudo desconocida, con un difícil manejo por su variabilidad y por la ausencia de protocolos terapéuticos. Entre sus manifestaciones parece de especial importancia las MAVp por su sintomatología tanto a nivel pulmonar como de SNC. El tratamiento de la THH, incluye la feroterapia y la embolización de las fistulas pulmonares mayores de 3 mm que si bien no mejora la presión arterial de O₂ (PaO₂), si previene las complicaciones neurológicas. El trasplante pulmonar parece podría presentar una mayor morbi-mortalidad que la propia enfermedad desconociéndose en qué momento de la evolución estaría indicado¹³. El mayor conocimiento de su base genética y patogenia hace que se empiecen a plantear tratamientos farmacológicos dirigidos como es el caso del bevacizumab. La bibliografía habla de casos esporádicos con buena respuesta, la más espectacular el caso de una paciente con THH e indicación de trasplante hepático por fistulas que con el tratamiento revirtió¹¹. En nuestro caso el tratamiento se tuvo que suspender por efectos adversos pero la respuesta inicial observada en relación a la anemia fue prometedora.

Otros fármacos considerados anti-angiogénicos que aparecen en la literatura con buenas respuestas son la talidomida¹⁴ y el interferón¹⁵.

Bibliografía

1. Kjeldsen AD, Vase P, Green A. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a population-based study of prevalence and mortality in Danish patients. *Journal of Internal Medicine* 1999; 245: 31-39.
2. Govani FS, Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet*. 2009; 17:860-871.
3. Sharathkumar AA, Shapiro A. Hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Haemophilia* 2008; 14: 1269-80.
4. Sadick H, Riedel F, Naim R, et al. Patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia have increased plasma levels of vascular endothelial growth factor and transforming growth factor-1 as well as high ALK1 tissue expression. *Haematologica* 2005; 90:818-828.
5. Grand'Maison MD A. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *CMAJ* 2009; 180 (8): 833-835.
6. Molinos-Castro S, Pesqueira-Fontán PM, Díaz-Peromingo JA. Telangiectasia hemorrágica hereditaria: tratamiento farmacológico. *Rev Méd Chile* 2009; 137: 695-700.
7. Prithviraj Bose, Holter JL, Selby GB. Bevacizumab in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *N Engl J Med* 2009; 360 (20):2143-2144.
8. Flieger D, Hainke S, Fischbach W. Dramatic improvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia after treatment with the vascular endothelial growth factor antagonist bevacizumab. *Ann Hematol* 2006; 85:631-632.
9. Sjoukje Oosting et al. More on Bevacizumab in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *N Engl J Med* 2009; 361 (9): 931-932.
10. Brinkerhoff BT, Poetker DM, Choong NW. Long-term therapy with bevacizumab in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2011; 364(7): 688-689.
11. Mitchell A, Adams LA, Macquillan G, Tibballs J, Vanden Driessen R, Delriviere L. Bevacizumab reverses need for liver transplantation in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Liver Transpl* 2008; 14: 210-213.
12. Pérez del Molino A, Zarrabeitia R, Fernández-L A. Telangiectasia hemorrágica hereditaria. *Med Clin (Barc)* 2005; 124(15):583-587.
13. Faughnan ME, Yvonne WL, Wirth JA et al. Diffuse pulmonary arteriovenous malformations. Characteristics and prognosis. *Chest* 2000; 117: 31-38.
14. Kurstin R. Using thalidomide in a patient with epithelioid leiomyosarcoma and Osler-Weber-Rendu disease. *Oncology* 2002; 16: 21-24.
15. Wheatley-Price P, Shovlin C, Chao D. Interferon for metastatic renal cell cancer causing regression of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 344-345.