



Faculdade de Medicina de Lisboa
Estágio Clínico de 6º ano



Serviço de Medicina II
Hospital Prof. Doutor Fernando da Fonseca

Síndrome Rendu-Weber-Osler

- Breve revisão teórica -

Realizado por: Ana Rita Coelho
Tutora: Dra. Sofia Miranda

12 de Janeiro de 2010

Índice

Caso Clínico

Revisão Teórica

- Introdução histórica
- Epidemiologia
- Overview
- Patogenia
- Genética
- Diagnóstico
- Diagnóstico Diferencial
- Manifestações Clínicas
- Terapêutica

Bibliografia

Caso Clínico

Caso Clínico

L. S., sexo feminino, 57 anos, caucasiana.
Desempregada. Sem residência própria. Baixo nível sócio-económico.

DI: 29-10-2010

MI: Hematemeses

AP: - Síndrome Rendu-Weber-Osler, diagnosticado há 30 anos,
seguida em consulta de Medicina Int. (Dra. Francisca Frade) há 3 meses.
- Vários internamentos no HFF nos últimos meses
- Tabagismo crónico

Medicação em Ambulatório: IBP, Ferro oral.

Caso Clínico

HDA:

Síndrome de Rendu-Weber-Osler diagnosticado há 30 anos.

Há 3 anos, colocação de Implantofix, no H. São José, para Ferro EV 2x/semana

Em **Junho 2010**, mudou de residência para a Amadora,
deixou de cumprir a terapêutica → vários internamentos no HFF:

- **Julho 2010**, por astenia (Hb=5,5 g/dL). É referenciada para consulta de Medicina Interna (Dra. Francisca Frade)

- **Agosto 2010**, por astenia e melenas (Hb=6,3g/dL) na Medicina II (Dra. Ana Fernandes)

- 28 de **Outubro 2010**, recorre ao S.U. do HFF por hematemeses ocorridas na véspera.

Nega outra perdas hemáticas. Nega palpitações, síncope.

Nega dispepsia, dor epigástrica. Nega alteração dos hábitos intestinais, febre, dor abdominal, perda de peso. Nega toma de AINEs.

Caso Clínico

À entrada (29-10-2010)

E.O.: Vigil, lúcida, orientada.

Palidez cutânea generalizada. Mucosas descoradas.

Telangiectasias região malar, pavilhão auricular, lábios, mucosa da cavidade oral, bilaterais.

Hemodinamicamente estável. Eupneica.

Análises (29-10)			Valores referência:		
Hb	6,7 g/dL	↓	11,5 - 16,5		
GV	3,08 x10 ¹² /L	↓	4,20 - 5,40		
Ht	23,6 %	↓	37,0 - 47,0		
VGM	76,6 fL	↓	79,0 - 99,0		
HGM	21,8 pg	↓	27,0 - 32,0		
RDW	18,0 %	↑	<15,0		
GB	3.300/uL		4,0 - 11,0		
Plaquet	272.000/uL		150 - 400		
TP	11,1 seg.		10,0 - 14,0	PCR	0,19 mg/dL
INR	1,0		<1,2	Creatinina	0,50 mg/dL
aPTT	26,8 seg.		26,1 - 33,2	Ureia	22,0 mg/dL
					0,05 - 1,0
					0,6 - 1,0
					10,0 - 50,0

Caso Clínico

Hipóteses Diagnósticas:

Hematemeses, sem repercussão hemodinâmica, no contexto de:

- Síndrome Rendu-Weber-Osler
- Úlcera péptica
- Gastrite erosiva aguda
- Ruptura de varizes esofágicas

EDA (01-09-2010) (último internamento)

- Múltiplas telangiectasias da orofaringe, estômago e duodeno.
- Hérnia do Hiato Esofágico

Realização de termocoagulação com APC das telangiectasias gástricas e algumas duodenais.

Hipóteses Diagnósticas:

Hemorragia Digestiva Alta, sem repercussão hemodinâmica, secundária a telangiectasias gástricas e duodenais, no contexto de:

- Síndrome Rendu-Weber-Osler

Caso Clínico

Internamento na Med II:

- 3 UCE, Soros, Pantoprazol
- Episódios de melenas sem repercussão hemodinâmica
- Melhoria analítica:

	01-11-2010		26-11-2010
Hb	7,2 g/dL	↓	8,6 g/dL
GV	3,27 x10 ¹² /L	↓	3,43 x10 ¹² /L
Ht	25,5 %	↓	25,4 %
VGM	78,0 fL	↓	74,1 fL
HGM	22,0,8 pg	↓	21,0 pg
RDW	18,3 %	↑	19,9 %
GB	3.500/uL		2.900/uL
Plaquet	255.000/uL		261.000/uL

- Colocação de novo Implantofix a 05-11-2010

Alta clínica a 09-11-2010

Caso Social → Alta a 26-11-2010



Fig.1 – Implantofix.

Revisão Teórica
Síndrome Rendu-Weber-Osler

Introdução Histórica

Year	Milestones in history of HHT
1864	First description of HHT by Sutton in a man with a vascular malformation and recurrent epistaxis
1896	Rendu recognized combination of hereditary nature of telangiectasia and epistaxis
1901	Osler described familial nature and published a syndrome in textbook
1907	Weber emphasized the association between hereditary telangiectasia and haemorrhage
1909	Hanes coined the term 'Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia'

Fig.2 - Contribuições importantes ao longo do tempo para a compreensão da doença.

Síndrome Rendu-Weber-Osler

OU

Telangiectasia Hemorrágica Hereditária (HHT)

definindo as suas 3 características principais.

Epidemiologia

- Prevalência global: 1/5.000 a 10.000
- Maior prevalência em algumas regiões:
Antilhas Holandesas (Bonaire e Curaçao): 1/1331.
partes da França
- Sem preferência por sexo ou raça.
- Sub-diagnosticada.
- Em Portugal: ?

Síndrome Rendu-Weber-Osler

- Doença genética de transmissão autossômica dominante
- Distúrbio multi-sistémico da angiogénese

- Lesões vasculares

- 2 tipos: **1) Telangiectasias** muco-cutâneas:

Pele

Mucosas

} sintomas de
hemorragia recorrente

2) Malformações Arterio-Venosas viscerais:

Pulmão

SNC

Fígado

outros: pâncreas, rim.

} manifestações de
shunting, trombose, embolia

- Manifestações clínicas relacionadas com as anormalidades vasculares
- Tratamento apenas sintomático
- Benigna, prognóstico favorável

Patogenia

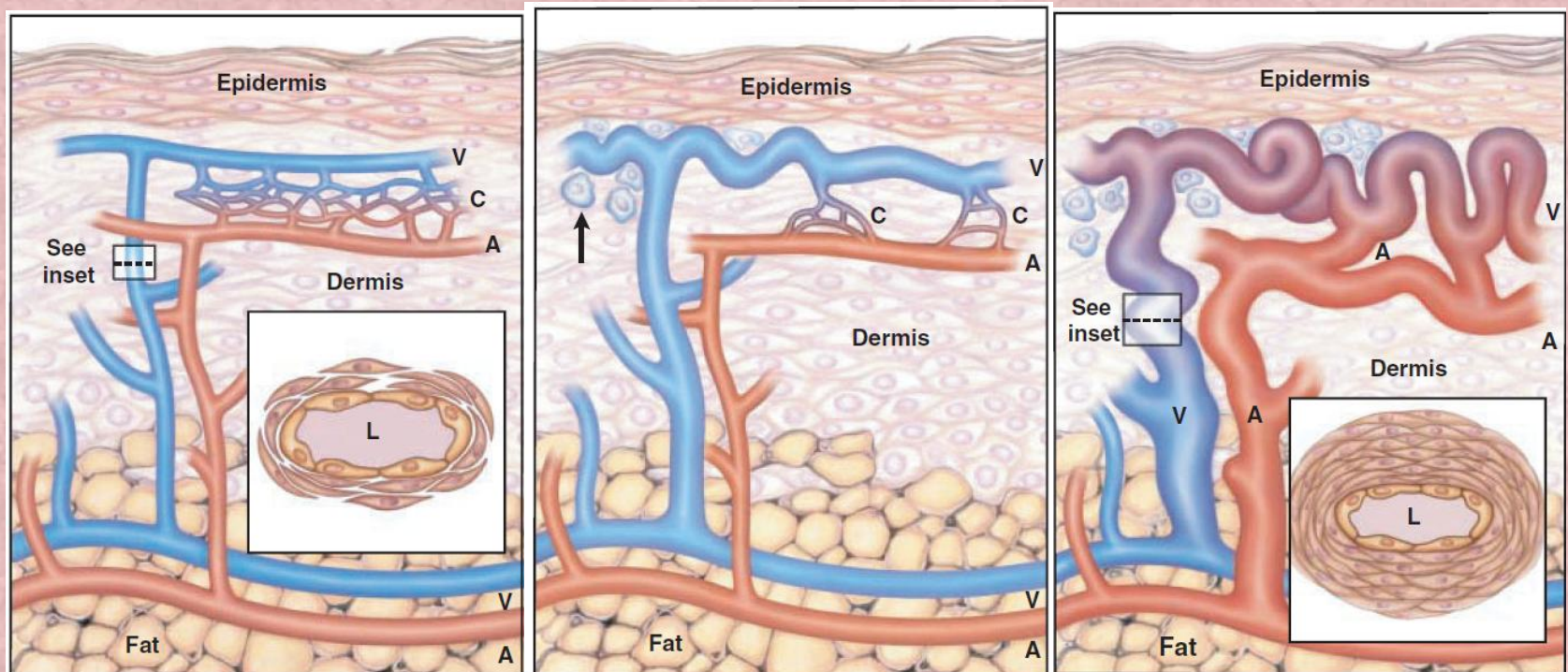


Fig.3 - Evolução das telangiectasias cutâneas na HHT: (A) normal; (B) estágios iniciais e (C) desenvolvimento completo.

Dilatação das vénulas pós-capilares

Conectam com as arteríolas

Desaparecimento dos capilares

Formação shunts arterio-venosos

Infiltrado linfocitário peri-vascular

Patogenia

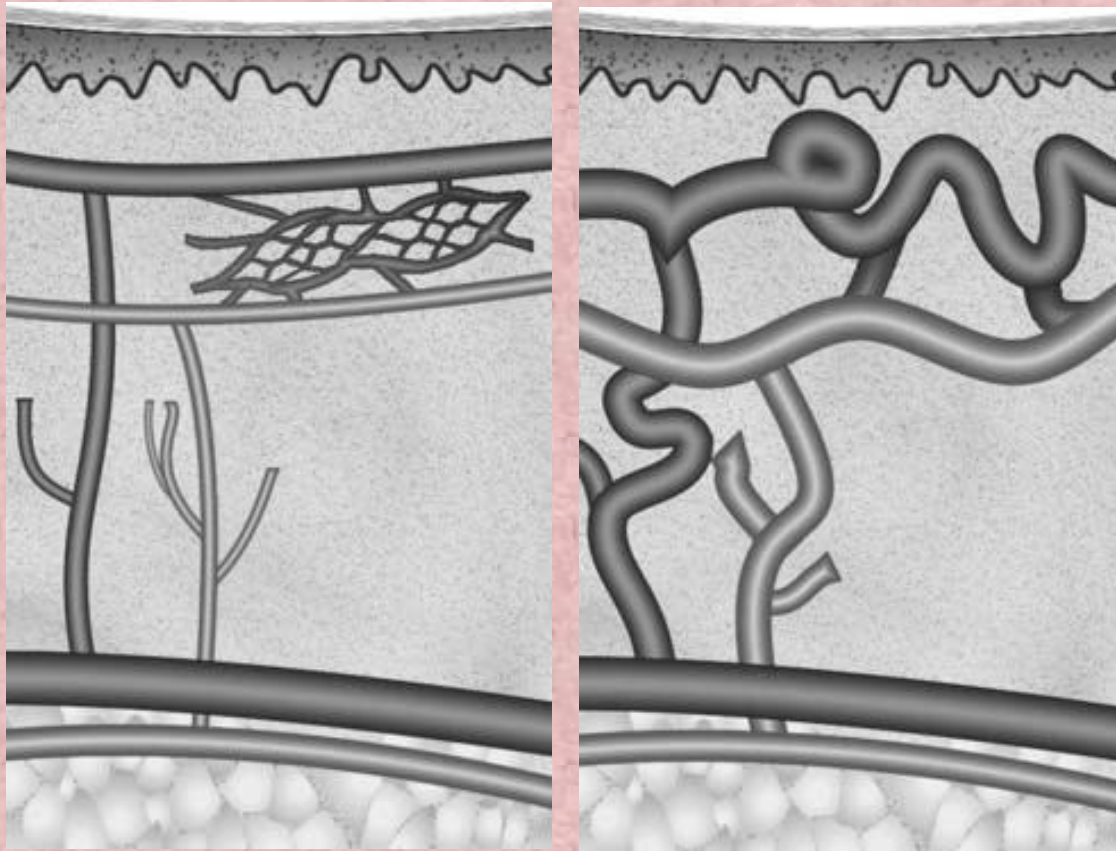


Fig.4 - Sistema vascular: (A) normal, com redes de capilares entre os sistemas arteriais e venosos e (B) na HHT, com circuitos patológicos formados entre arteríolas e vénulas.

Patogenia

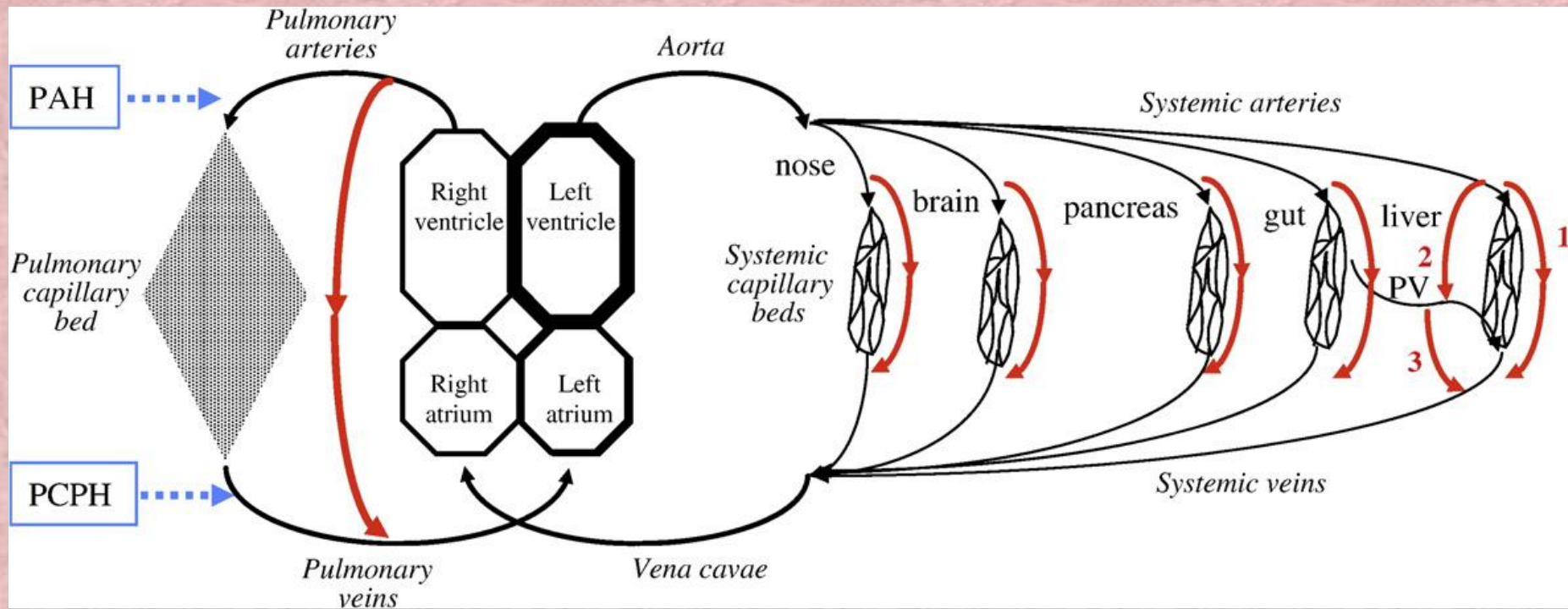


Fig. 5 – Circulações sistêmica e pulmonar, indicando os leitos vasculares comumente afetados por HHT.
Setas a vermelho: MAVs. PV: Veia Porta. PAH: Hipertensão Pulmonar Arterial. PCPH: Hipertensão Pulmonar pós-capilar.

Genética

- Doença de transmissão autossómica dominante
- Condição Homozigótica é fatal
- **Família dos Receptores TGF-B (*Transforming growth factor - beta*)**
 - expressos exclusivamente no endotélio
 - cascata de sinalização intracelular importante na regulação da transcrição de genes específicos envolvidos na angiogénese.

Vários genes identificados → **Tipos de HHT**

Endoglin	HHT1
Activin receptor-like kinase 1 (ALK1)	HHT2
BMP receptor II (BMPRII)	HHT e Hipertensão Pulmonar
SMAD4	HHT e Polipose Juvenil

Genética

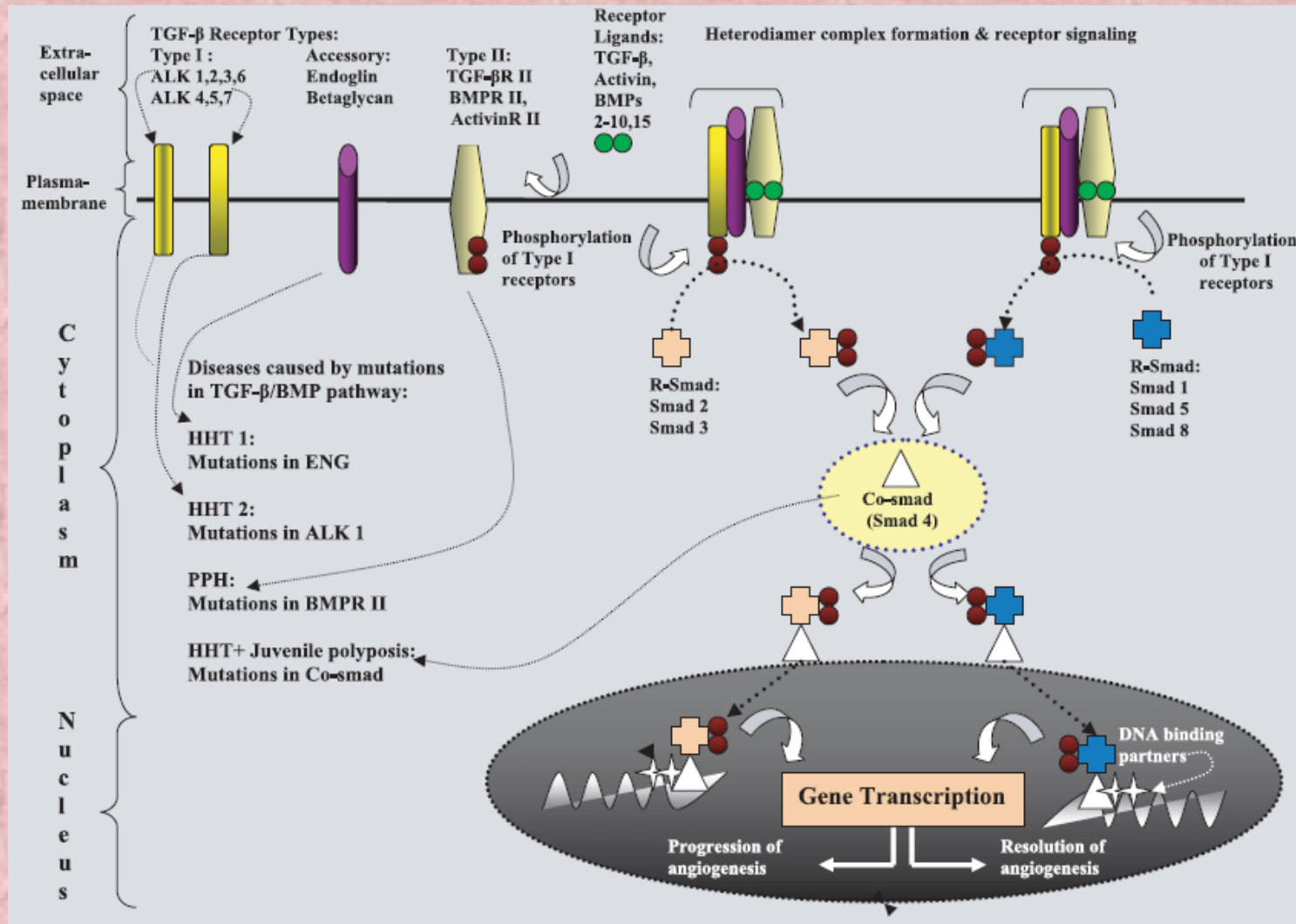


Fig.6 - Cascata de sinalização intracelular do receptor de TGF- β , relacionando as mutações com os tipos de HHT.

Genética

- Por esclarecer...

 - Especificidade da afecção vascular

 - Variação intra-familiar

 - Variação inter-individual

- Outros factores genéticos e/ou ambientais? Em estudo.

Manifestações Clínicas

- Sistêmicas
- Relacionadas com as anormalidades vasculares

1) Telangiectasias muco-cutâneas:

Pele

Mucosas

} sintomas de
hemorragia recorrente

2) Malformações Arterio-Venosas viscerais:

Pulmão

SNC

Fígado

outros: pâncreas, rim.

} manifestações de
shunting, trombose, embolia

Diagnóstico

Crítérios de Curação (1999):

- 1. Epistáxis** espontânea e recorrente.
- 2. Telangiectasias mucocutâneas**
(face, lábios, língua, cavidade oral, dedos)
- 3. Lesões viscerais**
(telangiectasias tracto GI ou
MAVs pulmonares, cerebrais, hepáticas)
- 4. História familiar de 1º grau**

Diagnóstico:

Definitivo: 3 ou + critérios

Possível: 2 critérios

Improvável: 1 critério

Fig.7 – Critérios de Diagnóstico de Curação (1999) para Síndrome Rendu-Weber-Osler.

Diagnóstico Diferencial

Epistáxis:

- Traumatismos locais ;
- Corpo estranho;
- Ulceração por doença maligna;
- Neoplasias nasais e paranasais;
- Infecções;
- Doenças hematológicas.

Hemorragia Digestiva:

- Ruptura de varizes esofágicas;
- Úlcera péptica;
- Gastrite erosiva aguda por drogas;
- Fístula aorta-esofágica;
- Neoplasias gástricas;
- Doenças infecciosas e parasitárias;
- Traumas;
- Doenças inflamatórias intestinais.

Manifestações Clínicas

1) Telangiectasias Muco-cutâneas

1.1) Mucosa Nasal:

Epistaxis espontânea e recorrente

- Manifestação mais comum (96%)
- Primeira manifestação (90%)
- Antes dos 30 anos (80%)
Idade de início média: 12 anos
- Frequência variável
Frequência média: 18/mês
- Gravidade variável:
 - | Ligeira - Sem necessidade de tratamento
 - | Ligeira e frequente - Anemia crónica
 - √ Grave - Epistaxis maciça, com necessidade de transfusão
- Gravidade e frequência aumentam com a idade.

Manifestações Clínicas

1) Telangiectasias Muco-cutâneas

1.2) Pele e mucosas:

- 80%

- **Pele:** Face, pavilhão auricular, dedos mãos e pés, (tronco, MS)
Início depois da mucosa nasal
Pontos bem delimitados → aranhas vasculares
Hemorragia rara e ligeira

- **Mucosas:** Lábios, língua, mucosa oral, conjuntiva



Fig.8 - Telangiectasias muco-cutâneas típicas numa doente com HHT.

Manifestações Clínicas

1) Telangiectasias Muco-cutâneas

1.3) Tracto Gastro-Intestinal

- Em 15 a 30%
- Mais comum acima do ângulo de Treitz
- Causa frequente de Hemorragia Aguda ou Crônica
 - geral/ > 30 anos
 - Melenas, sangue oculto fezes, hematemeses
- EDA revela telangiectasias

Manifestações Clínicas

2) Malformações Arterio-Venosas

2.1) Pulmonares

- 5% a 30% dos doentes > 30anos
- Congénitas e agravamento com a idade
- Lesões discretas VS difusas
- Localização: posteriormente nos lobos inferiores
- Manifestações:

{	<u>Assintomáticos</u> (maioria)
	Hemorragias: hemoptises a hemotórax
	Hipoxémia, cianose, clubbing e policitémia (Shunt dto-esq)

➤ **Complicações trombo-embólicas no SNC:**

- 30 a 40% das AVM pulmonares
- Shunt dto-esq → By-pass aos capilares pulmonares
- AIT, AVC ou Abscesso cerebral
- Podem ser as primeiras manifestações da doença

Manifestações Clínicas

2) Malformações Arterio-Venosas

2.1) Pulmonares

- Screening recomendado

RX-Tórax

EcoCG de contraste

TC Tórax

Angiografia pulmonar

} confirmação e caracterização das MAV

Manifestações Clínicas

2) Malformações Arterio-Venosas

2.1) Pulmonares



Fig. 9 - Doente sexo masculino, 50 anos, com HHT e MAVs pulmonares.

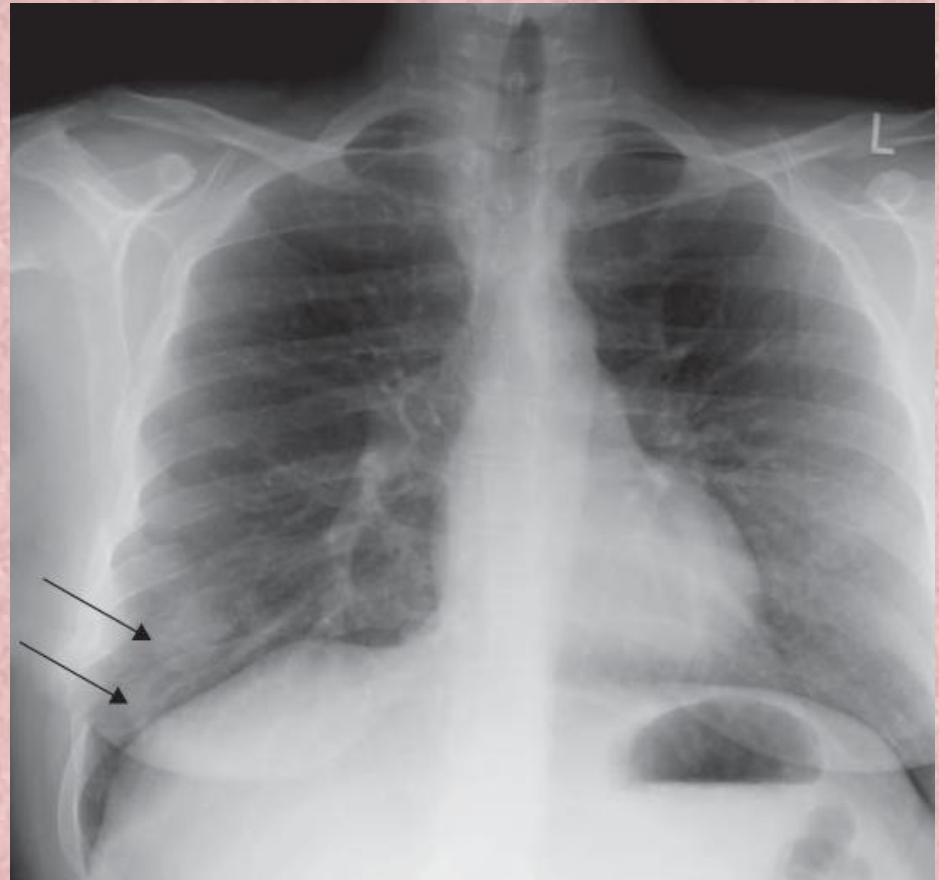


Fig. 10 - RX-Tórax da filha do doente da fig. 7, de 26 anos, mostrando 2 MAVs no pulmão direito.

Manifestações Clínicas

2) Malformações Arterio-Venosas

2.1) Pulmonares

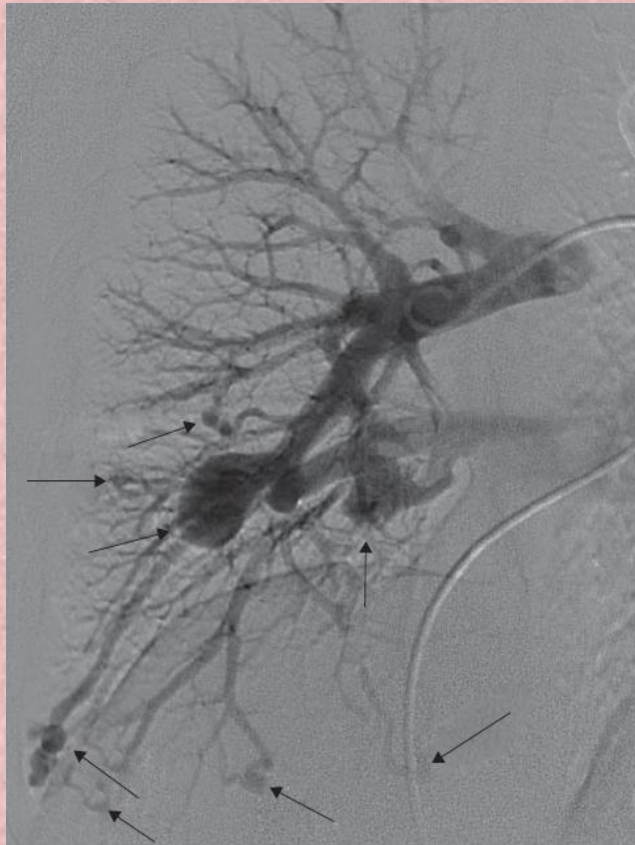


Fig. 11 - Angiografia pulmão direito da mesma doente revela múltiplas MAVs de tamanhos variáveis.

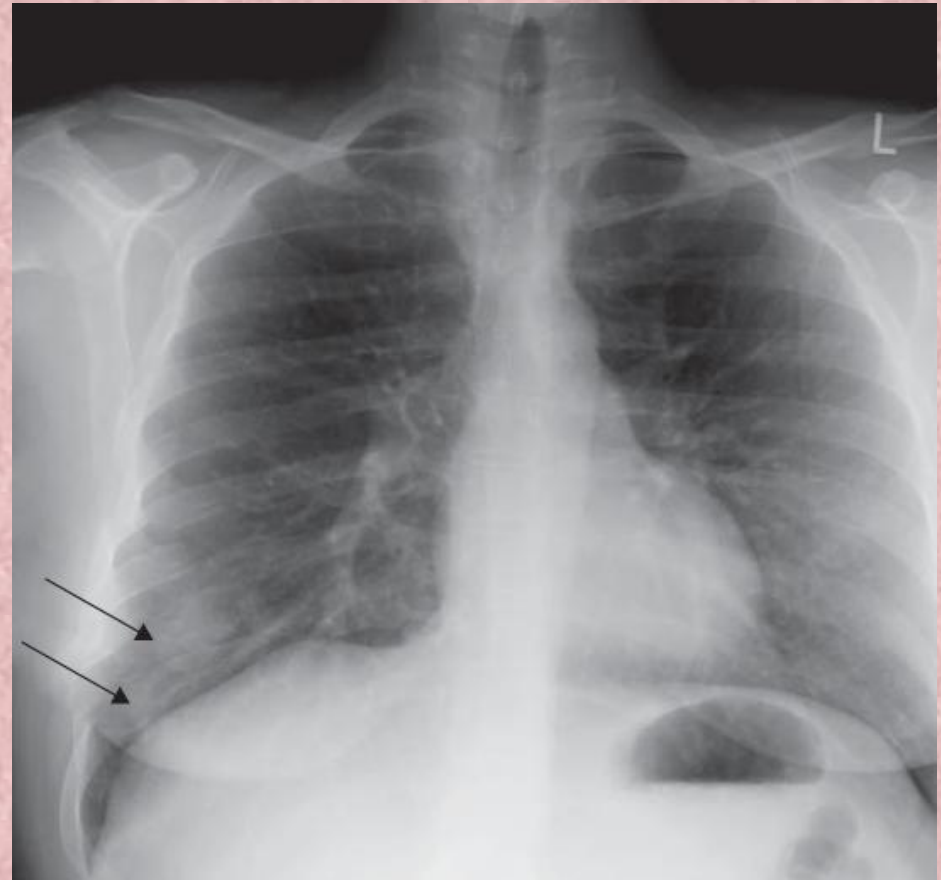


Fig. 10 - RX-Tórax da filha do doente da fig. 7, de 26 anos, mostrando 2 MAVs no pulmão direito.

Manifestações Clínicas

2) Malformações Arterio-Venosas

2.1) Pulmonares

- Screening recomendado

RX-Tórax

EcoCG de contraste

TC Tórax

Angiografia pulmonar

} confirmação e caracterização das MAV

- Tratamento: Embolização

- Seguimento: TC Tórax regulares

- **Gravidez!:** MAV tendem alargar → maior risco hemorragia e complicações SNC
→ avaliação pré-concepcional: TC-Tórax

- AB profilática em procedimentos bacterémicos

Manifestações Clínicas

2) Malformações Arterio-Venosas

2.2) SNC

- Congénitas
- Localização
 - Cérebro: convulsões, cefaleias, hemorragia intra-craniana
 - Medula espinhal (menos comum): hemorragia sub-aracnoideia, mielopatia progressiva, dor radicular ou distúrbios esfinterianos
- Diagnóstico: RM
- Rastreio: controverso

➤ **Complicações trombo-embólicas pulmonares:**

- AIT, AVC ou Abcesso cerebral
- São mais comuns que as MAVs cerebrais propriamente ditas

Manifestações Clínicas

2) Malformações Arterio-Venosas

2.3) Hepáticas

- Até 70%

- Maioria (>90%) assintomáticos

- MAVs { hepáticas: ICC alto débito
hepato-portais: Hipertensão Portal
porto-venosas: Isquémia biliar

- Angiografia, CT, RM e EcoDoppler podem detectar lesões vasculares.

- Embolização não recomendada.

 - Assintomáticos: tratamento não recomendado.

- Transplante hepático se Insuf. Hepática Aguda.

Tratamento

Sintomático

Ferro Oral

Ferro EV: - malabsorção, intolerância oral, anemia severa
- risco de reacções adversas graves

Hemoderivados: rápida correcção anemia ou volémia

Anti-fibrinolíticos : Ácido aminocapróico - eficácia controversa
- risco de trombose

Terapia Hormonal:

Estrogéneo-progesterona

- 0,05 mg etinilestradiol + 1 mg nortestosterona /dia

- metaplasia escamosa do epitélio que diminui fragilidade das mucosas

Tamoxifeno - pós-menopausa

Somatostatina, Octreótido e Desmopressina - Não há estudos

Anti-angiogénicos: em estudo

Tratamento

Anemia ferropénica: Ferro Oral → Ferro EV

Hemorragia Aguda: Hemoderivados EV

Epistáxis recorrente: 1º) Humidificação, lubrificantes tópicos

2º) Terapia a laser

3º) Cirurgia

Hemorragia GI: 1º) Terapia hormonal ou anti-fibrinolíticos

1º) 1 ou 2 tratamentos endoscópicos (evitar múltiplos)

MAVs Pulmonares: Embolização.

AB profiláctica em procedimentos bacterémica

MAVs Cerebrais: Embolização, Microcirurgia, Radioterapia, ou combinação.

MAVs Hepáticas: Transplante hepático se complicações refractárias.

Evitar biópsia hepática. Evitar Embolização.

Caso Clínico

Após a alta da Medicina II:

	8-12-2010		9-12-2010	
Hb	4,8 g/dL	↓	7,2 g/dL	
GV	2,42 x10 ¹² /L	↓	3,16 x10 ¹² /L	
Ht	17,3 %	↓	23,7 %	
VGM	71,5 fL	↓	75 fL	
HGM	19,8 pg	↓	22,8 pg	
RDW	21,1 %	↑	18,8 %	
GB	3.700/uL		3.700/uL	
Plaquet	252.000/uL		209.000/uL	

	03-01-2011		04-01-2011		05-01-2011
Hb	5,3 g/dL		6,8 g/dL		8,7 g/dL
GV	2,6 x10 ¹² /L		2,99 x10 ¹² /L		3,53 x10 ¹² /L
Ht	19,1 %		22,5 %		28,0 %
VGM	73,5 fL		75,3 fL		79,3 fL
HGM	20,4 pg		22,7 pg		24,6 pg
RDW	19,1 %		19,4 %		31,3 %
GB	4.200/uL		4,600/uL		5,200/uL
Plaquet	252.000/uL		207.000/uL		206.000/uL

Bibliografia

- (1) Grand'Maison MD, Anne; *Hereditary hemorrhagic telangiectasia*; CMAJ 2009; 14: 180(8).
- (2) Erlinger, S.; *Hereditary haemorrhagic telangiectasia*; Gastroentérologie Clinique et Biologique 2010; 34: 475—476
- (3) Faughnan, M. E.; Granton, J. T.; and Young L. H.; *The pulmonary vascular complications of hereditary haemorrhagic telangiectasia*; Eur Respir J 2009; 33: 1186–1194.
- (4) Pohl, A. C.; Werner, J. A. and Folzb, B. J.; *Screening for Systemic Manifestations of Vascular Malformations in Patients With Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia (Osler Disease)*; Acta Otorrinolaringol Esp. 2008; 59(9):463-8
- (5) Sharathumar A. A. and Shapiro, A.; *Hereditay Hemorrhagic Telangiectasia*; Haemophilia 2008; 14: 1269–1280.
- (6) Shovlin, C.L.; *Hereditary haemorrhagic telangiectasia: Pathophysiology, diagnosis and treatment*; Blood Reviews 2010; 24: 203–219.