

## Telangiectasia Hemorrágica Hereditária: Revisão literária.

Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: Literature review.

Geovana Ferreira dos Anjos<sup>1</sup>

Joyce Beira Miranda da Silva <sup>2</sup>

Aline Gritti Rodrigues<sup>3</sup>

- 1- Aluna do 7º semestre do curso de Biomedicina do Centro Universitário Amparense – UNIFIA/UNISEPE
- 2- Biomédica, Coordenadora e docente do curso de Biomedicina do Centro Universitário Amparense – UNIFIA/UNISEPE
- 3- Biomédica, Docente do curso de Biomedicina do Centro Universitário Amparense – UNIFIA/UNISEPE

### Resumo

Telangiectasia hemorrágica hereditária é uma doença autossômica dominante. Ela é caracterizada pela má formação arteriovenosa. Sua principal característica são as epistaxes que costuma ser o primeiro sintomas da doença, além de telangiectasias nas mucosas e pele. As epistaxes que acometem a pele, estão presente principalmente no rosto, mão, pés e pontas dos dedos, porém também pode acometer as vísceras, podendo levar às complicações neurológicas, pulmonares, gastrointestinais e hematológicas.

**Palavras-chaves:** Telangiectasia Hemorrágica Hereditária, síndrome de Rendu-Osler-Weber, má formação dos vasos sanguíneos, epistaxe.

### Summary

*Hereditary hemorrhagic telangiectasia is an autosomal dominant disease. It is characterized by arteriovenous malformation. Its main feature is the frequent epistaxis, this is usually the first symptoms of the disease, and telangiectasia mucous membranes*

*and skin. In the skin, appearing mainly face, hand, feet and fingertips, but can also affect the viscera, may lead to neurological complications, pulmonary, gastrointestinal and haematological.*

**Keywords:** Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia, of Rendur -Osler- Weber syndrome, malformation of blood vessels, epistaxis.

## INTRODUÇÃO

Telangiectasia Hemorrágica Hereditária (THH) ou síndrome de Rendu-Oster-Weber é uma doença rara, que recebeu essa designação por ter sido descrita por primeiramente por Rendu em 1896 e ilustrada posteriormente por Osler em 1901 e por Weber em 1907. <sup>(1,4, 6, 8,13)</sup>

Sua incidência é de 1 a 2 casos em cada 100.000 habitantes, distribuindo-se de forma homogênea entre os sexos e raças. <sup>(1,2,6,8,10,13)</sup> Embora seja, mas comum em algumas regiões da Europa e Ásia onde essa incidência pode ser de 1 a 5 entre 8.000 habitantes. <sup>(2,4,8,9)</sup>

A THH é uma síndrome autossômica dominante heterozigota, sendo a forma homozigota discordante da vida. <sup>(1,6)</sup> Caracterizada pelo aparecimento de lesões angiodisplásicas, como o aparecimento de telangiectasias e processos hemorrágicos recorrentes. Estas lesões ocorrem devido às malformações arteriovenosas (MAV), causadas por mutações em genes que codificam proteínas envolvidas nos fatores de formação dos vasos. <sup>(1,2,3,6,7,8,9,10,11,12,13)</sup>

Essas mutações ocorrem principalmente nos cromossomos 9 e 12, responsáveis pelos tipos 1 e 2, dentre os 4 tipos existentes de THH. Eles são responsáveis pela codificação de proteínas transmembranares envolvidas na via de sinalização do fator de crescimento (FC) TGF- $\beta$ , expressa predominantemente no endotélio vascular. O tipo 2 é o mais comum, causado pelo defeito na codificação da activina (ACVRL-1), uma glicoproteína de membrana que interagem com FC dos vasos sanguíneos, o qual consiste na expressão do espessamento desses vasos. <sup>(1,2,6,9,12,13)</sup>

Com a falta do FC, ocorre um defeito na formação do tecido elástico e muscular dos vasos sanguíneos, causando uma deficiência nas fibras elásticas e degeneração das fibras musculares das artérias e veias com defeitos nas junções intercelulares do endotélio, além de ocasionar uma fragilidade no tecido perivascular. Com isso estes vasos ficam mais finos e frágeis, suscetíveis à ruptura, que pode ocorrer de forma espontânea ou ocasionada por trauma. <sup>(1,4,8,9,12,13)</sup>

Sua manifestação clínica principal são epistaxes frequentes e telangiectasias presentes na pele e mucosa do rosto, porém pode aparecer nas vísceras. <sup>(1,2,4,7,8,9,10,12)</sup> Esse comprometimento visceral ocorre principalmente pulmão, fígado e cérebro, e são as principais causas da mortalidade na doença. <sup>(7,8,9)</sup> Também pode ser apresentar de forma assintomática já que suas manifestações dependem dos órgãos comprometidos. Desse modo, o comprometimento de fígado apesar de não ser tão frequente, pode provocar cirrose hepática, hepatoma, hipertensão portal, enquanto que o comprometimento cerebral pode ocasionar danos neurológicos. <sup>(1,2,6,8,9,12)</sup>

## CLASSIFICAÇÃO

Pode ser classificada em quatro tipos: tipo 1 (THH1), tipo 2 (THH2), tipo 3 (THH3) e tipo 4 (THH4). Sendo que o T2 é o que apresenta maior número de casos. Os genes causais das THH1, THH2 são responsáveis pela codificação de receptores para TGF- $\beta$ , sendo, respectivamente, as proteínas endoglinina (END) e a actina (ALK-1). Na THH3 assim como, as duas primeiras também codifica uma proteína sinalizadora Smad/TGF- $\beta$ . <sup>(1, 2, 6, 8,9)</sup>

Tabela 1-

Classificação da THH		
Tipo	Gene envolvido	Localização do Gene
Tipo 1	ORW1	Braço curto do cromossomo 9 (9q33-34)

(THH1)			
Tipo (THH2)	2	ORW2 ou ALK-1	Braço curto do cromossomo 12 (12q11-q14)
Tipo (THH3)	3	5q31.3-q32	Cromossomo 5q31.3-q32.
Tipo (THH4)	4	7MB	Cromossomo 7p14

Fonte: (ASSIS et al., 2007).

### **MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.**

Apresenta perdas de sangue espontâneas ou decorrente a traumas e pode ocasionar anemia. Os sinais e sintomas mais comuns são as epistaxe, hemoptises, melenas, hemangiomas e hematúrias. <sup>(1,6)</sup>

Cerca de 80% dos casos apresentam sangramento recorrente da mucosa nasal, e em alguns casos as hemorragias são tão intensas que podem necessitar de transfusões de sangue. As telangiectasias macular é também uma característica da doença, aparecendo na face (lábios, nariz e língua) nos membros inferiores (mãos e pés) e tronco. <sup>(1,2,4,6,7,8,9,10,12)</sup> Nas vísceras, acomete principalmente pulmão, trato gastrointestinal e o sistema nervoso central. <sup>(7)</sup>

Nas manifestações pulmonares ocorrem entre 5% a 30% dos casos. Começam a aparecer na faixa etária, entre os 30 e 40 anos de idade, apresentam-se na forma de MAV, na comunicação direta entre as artérias e veias causando aneurisma na parede fina, acometendo ambos os pulmões, mas com maior frequência no lobo inferior direito. <sup>(4,6,12)</sup> Paciente pode apresentar dispneia profunda, fadiga, cianose ou policetemia. <sup>(4,6)</sup>

Os comprometimentos cerebrais ocorrem em cerca de 10% a 15%. No entanto, 60% são causados por fístulas em artérias e veias pulmonares. Dentre os sintomas, os mais

frequentes são cefaleias, vertigens, síncope, distúrbios visuais e auditivos, dispartira, e paraparesias. <sup>(4, 6,12)</sup>

Em aproximadamente 15% a 30% dos pacientes de THH apresentam algum tipo de alteração no trato gastrointestinal, caracterizados por sangramentos recorrentes de pequeno porte e telangiectasias iguais as cutâneas.<sup>(6,12)</sup>. Podem ter um aumento a incidência de úlceras duodenais, porém sem ligação com a doença.<sup>(6)</sup> Comprometimento hepático ocorre em aproximadamente 70% do casos, apresentam MAV, sendo que, nas veias e artérias portais e hepáticas causando insuficiência cardíaca congestiva, encefalopatia hepática, hipertensão portal e pode levar á hepatomegalia.<sup>(2,6,12)</sup>

## **DIAGNÓSTICO**

Para o diagnóstico clínico da THH depende muito da verificação clínica de pelo menos três dos quatros sinais e sintomas da THH: epistaxe, telangiectasia mucocutânea, má formação arteriovenosa (gastrointestinal, pulmonar, hepática, cerebral e espinhal) e histórico familiar de parentes de primeiro grau com telangiectasia. <sup>(1,4,6,7,9,13)</sup>

A maioria dos exames de rotina laboratoriais são inespecíficos, porém podem ser realizados para controle da progressão da doença. No hemograma na maioria dos pacientes, pode se, contatar anemia ferropriva, monocrômica e dosagem sérica de ferro diminuída, causadas pelos sangramentos frequentes e má absorção de ferro por comprometimento gastrointestinal. <sup>(1,2,5,12,13)</sup> Na contagem de plaquetas, tempo de coagulação e de sangramento no geral, estão dentro dos valores normais, já, no exame de fezes pode ocorre a presença de sangue oculto. <sup>(1)</sup>

Exames imagem, como, nasofibroscopia e endoscopia alta digestiva, são utilizados para visualização de telangiectasias e para controle de possíveis sangramentos, principalmente nasal e no trato gastrointestinal. Angiografia, tomografia computadorizada e ultrassonografia abdominal para detectar alterações vasculares, também podem ser feitas para a dosagem sérica de imunoglobulina A (IGA) onde os

valores devem estar diminuídos. <sup>(1,5,6)</sup>

Em caso de suspeita de comprometimento hepático pode apresentar uma elevação discreta de fosfatase alcalina,  $\gamma$ -GT e colestase. <sup>(2,6)</sup>

Outro método utilizado é o sequenciamento dos genes envolvidos para determinação do seu tipo, sendo que, ENG para detecção do tipo1 e o ACVRL-1 para detecção do tipo2. <sup>(1,5,13)</sup>

## **TRATAMENTO**

O tratamento geralmente se limita apenas em minimizar sintomas, localizando as lesões e interrompendo os processos hemorrágicos. <sup>(2,4,6,11)</sup> As hemorragias podem ser contidas por meio de estancamento com compressas. <sup>(1,2,6,7,12,13)</sup> Em alguns casos é necessária intervenção cirúrgica, dependendo do estado clínico do paciente, ocorrendo principalmente em casos, mas graves com malformações arteriovenosas pulmonares, gastrointestinais e do sistema nervoso. <sup>(1,2,7,6,11,13)</sup> Nos sangramentos intensos o procedimento é a cauterização do vaso rompido, seja ela, a laser ou cauterização química, ambos oferecem bons resultados em curto prazo, já que na THH apresenta lesões nos vasos recorrente. <sup>(1,2,6,7,8,10,11,13)</sup>

Os medicamentos com antifibrinolítico frequentemente são utilizados, uma vez, que os portadores da THH, podem apresentar alteração na agregação de plaquetas. <sup>(4,12,13)</sup> Outros fármacos muito eficazes na prevenção de sangramentos são os de terapia hormonal, principalmente os contendo estrogênio e progesterona em altas doses, que atua na diminuição da fragilidade do epitélio nasal por meio de uma metaplasia que transforma as células da mucosa nasal em epitélio escamosa queratinizada espessa, prevenindo assim as lesões nos vasos. <sup>(6,12)</sup> Alguns pacientes tratados com estrogênio demonstraram uma menor necessidade de realizar transfusões de sangue, devido á diminuição das lesões, principalmente gastrointestinais, além da nasal. Embora tenha muitos benefícios, a terapia hormonal, pode trazer alguns efeitos colaterais, como o aumento do risco de câncer no endometrio em mulheres menopausa e nos homens pode causar ginecomastia entre outros. <sup>(1, 6,11,12,13)</sup>

Outros meios de tratamentos que podem ser utilizados na THH são: administração de talidomida, que é muito utilizada em pacientes com hipertensão pulmonar, <sup>(11,12)</sup> medicamentos antiangiogênicos com anticorpos contra o fator de crescimento do endotélio vascular, interferon, <sup>(11)</sup> uso do ácido aminocapróico, braquiterapia intranasal com irídio 192. <sup>(1,4,10,13)</sup>

Nos casos, mas graves pode ser necessária transfusões de sangue e hemoderivados, e suplementação de ferro, para tratamento da anemia que nesses casos é recorrente. <sup>(1,2,3,4,6,7,8,9,10,11,12,13)</sup>

## CONCLUSÃO

A THH é uma doença genética rara, progressiva, multissistêmica, que ocorre de forma homogênea não tendo distinção por raça ou sexo. O diagnóstico rápido, ajuda na garantia de uma sobrevida melhor para pacientes, este depende muito do conhecimento médico, na identificação dos sintomas característicos no exame clínico do paciente e do histórico familiar, embora nem todos os portadores de THH possuam histórico familiar. Paciente diagnosticado deve estar atento a traumas e manchas vermelhas pelo corpo e entre outros sinais dessa síndrome, uma vez que podem causar grandes hemorragias, podendo ocasionar à morte.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. ASSIS, Ângela Maria de et al. **Alterações moleculares nos genes da Activina (Activin receptor-like kinase-1-ALK-1) e Endoglina (ENG) em Telangiectasia Hemorrágica Hereditária Tipo 1 e 2**. 2007. 107 f. Tese doutorado (genética e biologia molecular) - Universidade Federal de Campinas, Campinas, 2007. Disponível em: <<http://www.bibliotecadigital.unicamp.br/document/?code=000911939>>. Acesso em: 25 maio 2016.

2. PINTO, Enrique; LOURENÇO, Luis; COSTA, Ana (VERRASTRO, 2005). Envolvimento hepático na telangiectasia hemorrágica hereditária. Revista clínica do Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, [S.l.], v. 1, n. 2, p. 47-51, dez. 2013. Disponível em: <<http://revistaclinica.hff.min-saude.pt/index.php/rhff/article/view/43>>. Acesso em: 25 maio 2016.
3. VERRASTRO, Therezinha; LORENZI, Therezinha Ferreira; NETO, Silvano Wendel. Hematologia e hemoterapia: fundamentos de morfologia, fisiologia, patologia e clínica. 1. ed. São Paulo: Atheneu, 2006. 295 p.
4. GOULART, Alexandre Palmeira et al. Manuseio Anestésico de Paciente Portador de Telangiectasia Hemorrágica Hereditária (Síndrome de Rendu-Osler-Weber). Relato de Caso. Revista Brasileira de Anestesiologia, Campinas, v. 59, n. 1, p. 74-78, fev. 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rba/v59n1/10.pdf>>. Acesso em: 25 maio 2016.
5. SOARES, José Luiz Möller Flôres et al. Métodos diagnósticos: consulta rápida. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2012. 1200 p.
6. JUARES, Antônio José Cortez et al. Síndrome de Rendu-Osler-Weber: relato de caso e revisão de literatura. Revista Brasileira de Otorrinolaringologia, São Paulo, v. 74, n. 3, p. 452-457, jun. 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rboto/v74n3/22.pdf>>. Acesso em: 30 maio 2016.
7. SAMPIERI, Marcelo Bonifácio da Silva et al. Telangiectasia hemorrágica hereditária: relato de caso. Revista. Odontológica UNESP, Araraquara, v. 39, n. 6, p. 379-382, dez. 2010. Disponível em: <http://www.revodontolunesp.com.br/files/v39n6/v39n6a10.pdf>. Acesso em: 28 maio de 2016.
8. NASCIMENTO, Raissa Tuana Lourenço et al. Telangiectasia Hemorrágica Hereditária (síndrome de Rendu-Osler-Weber) Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research, Ipatinga, V.10, n.3, p. 25-30, mai. 2015. Disponível em:

- [http://www.mastereditora.com.br/periodico/20150501\\_173358.pdf](http://www.mastereditora.com.br/periodico/20150501_173358.pdf). Acesso em: 27 maio 2016.
9. ALBUQUERQUE, Gabriella Corrêa; CARVALHO, Célia Regina Silva Corrêa et al. Telangiectasia hemorrágica hereditária: ácido tranexâmico no tratamento de úlcera plantar. Anais Brasileiros Dermatologia, Rio de Janeiro, v. 80, n. 3, p. 373-375, 2005. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0365-05962005001000019](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962005001000019) Acesso em: 25 maio 2016.
  10. SANTOS, José Wellington Alves dos et al. Telangiectasia hemorrágica hereditária: uma causa rara de anemia grave. Jornal Brasileiro de Pneumologia, São Paulo, v. 33, n. 1, pp.109-112, 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v33n1/a20v33n1.pdf>. Acesso em: 25 maio 2016.
  11. PROVIDÊNCIA, Rui; CACHULO, Maria do Carmo; COSTA, Gisela Veríssimo; SILVA, Joana et al. Telangiectasia Hereditária Hemorrágica: Causa Rara de Hipertensão Pulmonar? Arquivos Brasileiros de Cardiologia, São Paulo, v. 94, n. 3, p. 94-96, mar. 2010. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0066-782X2010000300026](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2010000300026). Acesso em: 25 maio 2016.
  12. RIBEIRO, Eduardo; OLIVEIRA, Eduardo; BASTOS, Isabel; SEABRA, Carlos. Telangiectasia hemorrágica hereditária: melhora dramática após terapêutica com talidomida. Galícia Clínica, Aveiro, v. 74, n. 1, p.36-38, nov. 2012. Disponível em: <http://www.galiciaclinica.info/PDF/22/374.pdf>. Acesso em: 01 junho 2016.
  13. MOLINOS-CASTRO, Sonia; PESQUEIRA-FONTÁN, Paula María; DÍAZ-PEROMINGO, José Antonio. Telangiectasia hemorrágica hereditária: Tratamiento farmacológico. Revista médica de Chile, Santiago, v.137, n. 5 p. 695- 700, set. 2009. Disponível em: [http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872009000500015&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872009000500015&script=sci_arttext) Acesso em: 27 maio 2016.