

BOALA RENDU-OSLER ȘI HEMORAGIA DIGESTIVĂ SUPERIOARĂ

Cristina Oleineac, Natalia Stăvilă, Adela Țurcanu

Clinica Medicală nr. 4, Disciplina Gastroenterologie și hepatologie,
USMF Nicolae „Testemițanu”

Summary

Gastric hemorrhage in patients with Rendu-Osler Disease

Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) is a rare autosomal-dominant inherited disease caused by heterozygous mutations in the genes involved in the transforming growth factor- β family signaling cascade. In this article we highlight the modern view on the physiopathology, clinical and laboratory diagnostic and treatment of HHT. Therefore we focus on the involvement of gastrointestinal tract in patients with HHT. We also report here a case of HHT, having an inappropriate clinical picture, who was evaluated and managed in our hospital.

Rezumat

Teleangiectazia ereditară hemoragică este o patologie rară autosomal dominantă cauzată de mutațiile heterogene în genele implicate în transmiterea semnalelor de către factorul de transformare β . În acest articol am elucidat viziunile moderne ce țin de fiziopatologia, clinica, diagnosticul și tratamentul HHT. Ulterior ne-am focusat pe manifestările gastro-intestinale ale acesteia. De asemenea raportăm un caz clinic, al unui pacient cu HHT care dezvoltă un tablou clinic nespecific, diagnosticat și tratat în clinica noastră.

Introducere

Noi vom începe acest raport neordinar, și anume cu prezentarea unui caz clinic care ne-a implicat în cercetarea acestei teme și ne-a elucidat o serie de aspecte a acestei patologii. Bolnavul de 22 ani s-a adresat la o unitate de urgență medicală cu durere retrosternală severă însoțită de transpirații reci și astenie pronunțată. Bolnavul a fost suspectat cu infarct miocardic, astfel i s-a efectuat ECG – stabilindu-se diagnosticul IM pe peretele anterior la ventriculul drept. După tratament a fost externat și ambulator a urmat tratamentul pentru stenocardie. Până la acest moment practic cazul dat este clar, doar că apar careva întrebări: pare a fi prea tânăr acest bolnav pentru infarctul miocardic?

În vizorul nostru bolnavul apare peste 9 ani când din nou se adresează la o unitate de urgență medicală cu hemoragie digestivă superioară care a fost suspectată ca ulceroasă, deși la examenul endoscopic nu a fost observat ulcerul gastric. De ce oare? Cercetând bolnavul a fost observat că pe buze, limbă, nas, frunte sunt prezente teleangiectaziile. Din anamneza s-a mai aflat că bolnavul, sora sa, și fiica suferă de epistaxis, la examinarea lor au fost observate teleangiectaziile cavității bucale. A fost suspectată boala Rendu-Osler. Am evaluat criteriile de diagnostic (redate mai jos) și acest tânăr s-a încadrat în boala Rendu-Osler veridică (întreține 3 criterii).

Analiza retrospectivă al acestui caz a permis să presupunem că posibil infarctul miocardic apărut la acest băiat tânăr este legat cu boala Rendu-Osler, datorită coronarotrombozei ca urmare a teleangiectaziilor vasculare și la examenul endoscopic nu s-a depistat nișa ulceroasă.

Prin acest caz atragem atenția la importanța examinării subiective, anamnezei atât a bolii, cât și anamnezei vieții bolnavului, precum și examenul obiectiv detaliat, care cu certitudine ne va direcționa corect spre diagnostic.

Cercetând literatura de specialitate am observat că hemoragia digestivă superioară este ca o manifestare a bolii Rendu-Osler, iar telangiectaziile sunt sursa hemoragiilor diferitelor părți ale stomacului și intestinelor. Hemoragiile gastro-intestinale survin la 10-40% pacienți, după vârsta de 35 de ani [5]. Pe când hemoragia gastrică izolată se depistează mai rar, dar se poate repeta la

aceiaș bolnav de mai multe ori. J. Weingart a relatat un bolnav care de 48 de ori a suportat hemoragie gastrică. Boala Rendu-Osler ca cauză de hemoragie gastrică poate fi suspectată în lipsa anamnezei ulceroase, lipsa epigastralgiilor și dispepsiei, prezența teleangiectaziilor feței.

Boala nu este foarte răspândită, cu toate acestea, se găsește aproape în toate țările lumii, inclusiv în mai multe grupuri etnice și rasiale. S-a relevat faptul că în populațiile studiate, afecțiunea se înregistrează mai frecvent decât se credea anterior. În unele studii, frecvența bolii s-a estimat la 1 caz la 50 mii locuitori, în altele – 1:2351. S-a studiat frecvența de apariție în raport cu grupele de sânge, cu relevarea următoarelor rezultate: 0 (I) - 37,8%, A (II) - 31,4%, în (III) - 23,1%, AB (IV) - 7,7%. Rh negativ a fost detectat la 12,9% din pacienți. S-a constatat la fel faptul că la pacienții cu grupa 0(I) manifestările predominante au fost sindromul hepatolienal și hemoragii gastro-intestinale [3] Ne-am propus să relatăm un review literar despre boala Rendu-Osler din aspectul gastroenterologic, având în vedere că este o maladie rară, mai puțin cunoscută și necatând la faptul că mecanismele de dezvoltare sunt mai bine elucidate totuși diagnosticarea acestei maladii este insuficientă, iar uneori chiar și nerecunoscută de cliniciști, iar evoluția ei fiind severă, chiar și cu consecințe fatale.

Generalități in boala Rendu-Osler

Sindromul Rendu-Osler-Weber, sau telangiectazia ereditară hemoragică(HHT), este o afecțiune rară, determinată genetic, care afectează vasele sanguine din tot corpul cu o înaltă tendință de sângerare. HHT este o tulburare autosomal dominantă caracterizată prin displazie vasculară și hemoragie. Până în prezent, se descriu patru forme genetice ale bolii. În prima opțiune (HHT1), se atestă mutația genei endoglinei. Se remarcă faptul că gena este situată pe brațul lung al cromozomului 9 (9q33-Q34, 1). A doua opțiune (HHT2) este cauzată de o mutație a genei ALK1 (activin-receptor-like kinaza I), care este situată pe cromozomul 12 în apropierea centromerului (12q11-Q19). În ambele tipuri de mutații, rezultă al treilea tip HHT 3. Endoglina și ALK1 reprezintă receptori pe suprafața celulelor implicate în mecanismele de semnalizare, mediate de factorul transformabil de creștere. Mutații în genele ALK1 și endoglin duce la scăderea concentrației lor pe suprafața celulelor. A patra opțiune - o forma rară, asociată cu polipoza juvenilă, este cauzată de o mutație în gena SHAD4.

Heterogenitatea genetică stă la baza heterogenității clinice. Malformațiile arterio-venoase pulmonare (AVMS) sunt mult mai frecvente în HHT1 decât HHT2. În cea de-a doua variantă a bolii există un început mai târziu decât cu NGT1. Prevalența mutației AJIKI s-a atestat la pacienții cu HHT2 și hipertensiune pulmonară primară. AVMS pulmonare sunt găsite și în HHT3. Malformații vasculare hepatice sunt observate la HHT2, la femei mai frecvent decât la bărbați. AVMS cerebrale sunt diagnosticate mai frecvent la pacienții HHT1. Din poziția de fiziopatologie aceasta duce probabil la dereglări primare ale angiogenezei, în legătură cu patologia factorului de creștere, care afectează dezvoltarea și producția matricei țesutului conjunctiv, integritatea anatomică și funcțională a vaselor sanguine [1]. Fibrele de colagen, microfibrilele de elastină, membrana bazală reprezintă principalele elemente vasculare cu sarcina electrică pozitivă la care are loc aderența plachetelor încarcate negativ și inițierea hemostazei primare. Însă interacțiunea dintre colagen și plăcuțele sanguine în cadrul acestei afecțiuni nu are loc, din cauza perturbărilor de sinteza a colagenului, vasele mici sunt formate doar din endoteliu fără tunică și conjunctivă [2]. Astfel în caz de lezare a acestor zone de vascularizație precară, se declanșează hemoragii greu controlabile, din cauza lipsei timpului vasculo-plachetar al hemostazei.

Acestei afecțiuni i se atribuie triada clasică de simptome: 1) anomalii vasculare, cum sunt telangiectaziile, angioame, anevrisme; 2) diateza hemoragică (mai ales sângerari nazale frecvent recidivante); 3) model de moștenire autozomal dominantă. [3]

Cele mai caracteristice schimbări vasculare, sunt telangiectaziile. Cele mai tipice localizări sunt detectate în membranele mucoase ale septului nazal, în zona Kisselbaha și mucoasa tractului gastro-intestinal.

Tabelul 1

Frecvența manifestărilor clinice la pacienți cu HHT

Epistaxii recurente	90%
Teleangiectazii cutanate	75%
Afectare hepatică/pulmonară	30-32%
Hemoragii gastro-intestinale	15-20%
Malformații arteriovenoase cerebrale	9%

Implicarea sistemului digestiv în boala Randu-Osler

Una dintre manifestările clinice ale bolii – sângerările gastro-intestinale, sunt observate la 15-20% din pacienți. Telangiectaziile sunt sursa hemoragiilor diferitelor părți ale stomacului, intestinelor, ficatului, pancreasului. Fiecare al zecelea pacient cu HHT poate fi diagnosticat cu ulcer peptic și ulcer duodenal [6]. Conform unui alt studiu, realizat de Goodenberger, sângerările gastro-intestinale se dezvoltă la 25-30% dintre pacienții cu HHT. De obicei, se manifestă în al cincilea sau al șaselea deceniu de viață, leziunile pot apărea în orice parte a tractului gastro-intestinal, deși acestea se implică cel mai frecvent la nivelul stomacului și intestinului subțire [7]. Sângerările gastro-intestinale sunt manifestarea viscerală cea mai frecventă la pacienții cu HHT, apar mai târziu decât epistaxisul și a fost demonstrată prezența lor în ambele forme HHT-1 și HHT-2 [8]. La 30-60% din pacienții cu HHT sunt semne de injurie hepatică [6]. Hepatomegalia poate fi atribuită modificărilor vasculare specifice, hepatitei infecțioase, de multe ori asociate cu un tratament hemotransfuzional anterior, cu hemosideroza secundară pe fundal de hemodializă pe termen lung și terapie de fier [3].

Diagnosticul HHT

Nu orice individ cu sângerări nazale recurente, sau chiar și cu sângerări nazale familiale va avea HHT, însă este important că diagnosticul de HHT să fie luat în considerare în astfel de cazuri. Pentru a permite un nivel ridicat de suspiciune clinică fără a duce la subdiagnosticare, au fost stabilite următoarele criterii diagnostice [8].

Tabelul 2

Criteriile Curaçao (Shovlinet AL23)

1	Epistaxis: spontan, sângerări nazale recurente
2	Telangiectazii multiple, în locurile caracteristice: buze, cavitatea orală, degete, nas
3	Leziuni viscerale: telangiectazia gastro-intestinală (cu sau fără sângerare), afectare pulmonară, afectare hepatică, afectare cerebrală, afectare spinal
4	Istoric familial pozitiv la o rudă de gradul întâi cu boala Randu-Osler

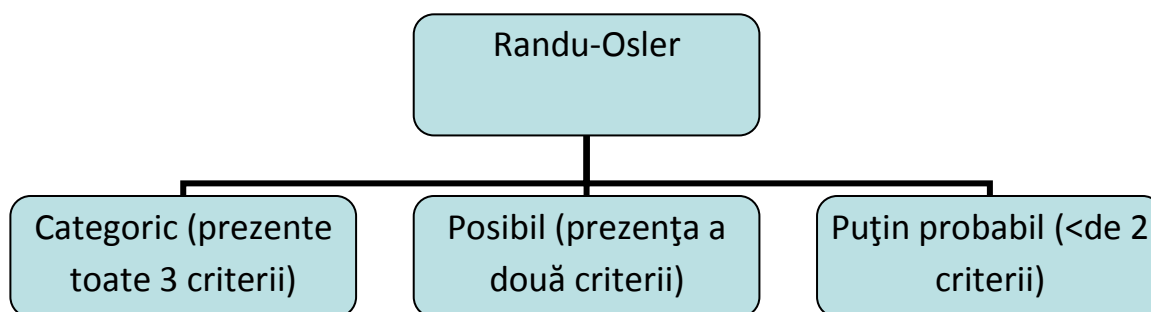


Figura 1. Stabilirea diagnosticului Rendu-Osler, conform criteriilor

Diagnosticul instrumental se va axa pe:

- examenul radiologic al tractului digestiv superior denotă prezența unor defecte de umplere mobile asemănătoare cu resturile alimentare, plicile mucoasei sunt păstrate (aceste defecte apar din cauza chiagurilor de sânge);
- aspectul tipic endoscopic au fost niște angioame nodulare care nu diferă, în ceea ce privește forma și dimensiunea, de telangiectaziile externe, la unii pacienți înconjurate de un halou anemic. Pentru acești bolnavi este caracteristică hipoaciditatea gastrică.

Necâtând la faptul că metodele de diagnostic în cazul suspiciunii de boala Rendu-Osler ca etiologie pentru hemoragia gastrică sunt informative și accesibile totuși uneori diagnosticul sau este omis, sau este dificil de stabilit. Astfel, în cazul prezenței teleangiectaziei cutanate se va recomanda biopsia cu histologia pielii: vasele vor fi alcatuite numai din endoteliu, capilarele dilatate, lumenul venulelor îngustat, numărul celulelor adventițiale mărit.

Tratament

Ablația endoscopică repetată a leziunilor gastrointestinale poate fi folosită pentru a controla sângerarea pe termen scurt.

Metodele chirurgicale de tratament au un succes limitat din cauza recurenței bolii, însă pot fi utile pentru tratamentul de urgență în hemoragia cauzată de leziuni discrete la nivelul mucoasei tubului gastro-intestinal.

În cazul anemiei fierodeficitare secundare pierderilor de sânge de la nivelul leziunilor vasculare ale HHT - utilizarea preparatelor orale de fier, dacă sângerarea este destul de severă - transfuzii de sange.

Agenții sistemici în terapia stopării hemoragiilor

Există dovezi din studii randomizate controlate despre beneficiul preparatelor estrogenice și tamoxifen în HHT, și rapoarte necontrolate sau serii de cazuri, cu utilizarea acidului aminocaproic, dozelor mari de acid trahexanic [7]. Pe lângă posibilele efecte benefice ale acestor agenți trebuie să fie luat în considerație și efectul lor protrombotic, fiindcă pacienții cu HHT nu sunt protejați împotriva bolilor tromboembolice.

Într-un studiu controlat dublu-orb, randomizat, utilizarea de zi cu zi pe cale orală a 50 de micrograme de etinilestradiol și 1 miligram de noretisteronă au dus la o reducere semnificativă a necesarului de transfuzii la 10 pacienți care înaintea aveau nevoie în transfuzia a 19 pachete de mase eritocitare pe an .

Un studiu mai mic dublu-orb, controlat cu placebo, au explorat utilizarea orală de tamoxifen (20 mg / zi, timp de șase luni) la 21 de pacienți cu epistaxis din cauza HHT . A fost o reducere semnificativă a frecvenței de epistaxis în grupul tratați cu tamoxifen, în multe cazuri, însoțite fie de creștere a hemoglobinei fie de reducerea necesarului de transfuzii. Utilizarea de medicamente imunosupresoare (de exemplu, sirolimus, interferon), a-fost asociată cu rezoluția telangiectaziilor observate mai devreme pe piele, mucoasa bucală și mucoasa tractul gastro-intestinal superior.

Concluzii

- Boala Rendu-Osler-Weber reprezintă o patologie moștenită a vaselor mici, întâlnită relativ rar, cu manifestare clinică heterogenă, ceea ce necesită o examinare minuțioasă pentru a stabili un diagnostic clinic definitiv;
- Hemoragiile gastro-intestinale se întâlnesc cel mai frecvent la pacienții cu tipul de mutație HHT2;
- Afectarea tractului GI, deși se manifestă tardiv, se întâlnește destul de frecvent și necesită intervenții terapeutice prompte, având consecințe nefaste pentru pacient;
- Aplicarea unui tratament corect, la timp și individualizat ar asigura conservarea calității vieții pacientului.

Bibliografie

1. Abdalla SA, Geisthoff UW, Bonneau D, et al. Visceral manifestations in hereditary haemorrhagic telangiectasia type 2. *J Med Genet*. Jul. 2003.
2. Begbie1 E., G M F Wallace2, C L Shovlin1 Hereditary haemorrhagic telangiectasia : a view from the 21st century *M Postgrad Med J* 2003;79:18-24 doi:10.1136/pmj.79.927.18
3. Guadalupe Garcia-Tsao* Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) *Journal of Hepatology* 46 (2007) 499–507
4. Haitjema T, Westermann CJJ, Overtoom TTC, Timmer R, Disch F, Mauser H, Lammers J-WJ. Hereditary Hemorrhagic
5. Proctor DD, Henderson KJ, Enteroscopic evaluation of the gastrointestinal tract in symptomatic patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Clin Gastroenterol*. Feb 2005;39(2):115-9]
6. Sabbà C, Pasculli G, Rendu-Osler-Weber disease: experience with 56 patients. *Ann Ital Med Int*. 2002 Jul-Sep;17(3):173-9.
7. Trembath RC, Thomson JR, Machado RD, et al. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med*. Aug 2 2001;345(5):325-34.]
8. *World J Gastroenterol*. 2012 April 21; 18(15): 1840–1844. Published online 2012 April 21. doi: PMC3332300