# Acometimento hepático na telangiectasia hereditária hemorrágica (Osler-Weber-Rendu) – relato de caso

# *Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu) – case report*

**GABRIELA CORAL** – Doutora em Patologia Hepática pela USP.
**ANGELO ZAMBAM DE MATTOS** – Acadêmico de Medicina pela FFFCMPA.
**MARILIA ZANETE** – Mestre em Hepatologia pela FFFCMPA.
**ANGELO ALVES DE MATTOS** – Professor Titular da disciplina de Gastroenterologia da FFFCMPA/ISCMPA.

Serviço de Gastroenterologia Clínica e Cirúrgica da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA) / Curso de Pós-Graduação em Hepatologia da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFFCMPA)/ISCMPA.

✉ Endereço para correspondência:
**Gabriela Perdomo Coral**
Ten.-Cel. Fabrício Pillar, 179/501
90450-040 – Porto Alegre, RS – Brasil
Tel: (51) 9901-8690
💻 g.coral@terra.com.br

**RESUMO**

O acometimento hepático nos pacientes com telangiectasia hereditária hemorrágica ou síndrome de Osler-Weber-Rendu é infreqüente e muitas vezes representa um desafio diagnóstico. Os autores apresentam o caso de uma paciente que procurou atendimento médico por aumento de aminotransferases, história prévia de epistaxe, exame físico e endoscopia digestiva alta evidenciando telangiectasia. A tomografia computadorizada de abdome sugeriu neoplasia primária ou metastática do fígado e a arteriografia demonstrou artéria hepática direita ectásica e neovascularização. Para confirmação do diagnóstico e exclusão de neoplasia foi realizada biópsia hepática, a qual evidenciou vasos anômalos e fibrose no espaço porta, espessamento e ectasia de ramos da artéria hepática e dilatação de sinusóides, achados já descritos nesta síndrome.

UNITERMOS: Telangiectasia, Acometimento Hepático, Biópsia Hepática.

**ABSTRACT**

*Hepatic involvement in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia is infrequent and sometimes represents a diagnostic challenge. The authors present a case of a patient that presents with a elevation of aminotransferases, had history of epistaxis and telangiectases diagnosed by physical examination and upper gastrointestinal endoscopy. The computed tomographic scans suggested primary or metastatic liver neoplasia and angiographic studies showed enlarged right hepatic artery and neovascularization. Liver biopsy demonstrated findings of this syndrome like ectatic vascular structures, fibrosis, enlargement of hepatic artery and sinusoidal dilation. This confirmed diagnoses and exclude neoplasia.*

KEY WORDS: *Telangiectasia, Hepatic Involvement, Liver Biopsy.*

## INTRODUÇÃO

A telangiectasia hereditária hemorrágica também conhecida como doença de Osler-Rendu-Weber caracteriza-se por uma displasia fibrovascular visceral e mucocutânea, de transmissão hereditária autossômica dominante (1,2). A tríade clássica é constituída por epistaxe recorrente, telangiectasia mucocutânea e transmissão hereditária. Por outro lado, as malformações vasculares também são freqüentes no cérebro, pulmões e vísceras abdominais (3), determinando significativa morbidade e taxas de mortalidade de até 10% (2).

Caracteriza-se por ser uma doença rara, com freqüência de um caso para cada 2.000 a 4.000 pessoas. Além disso, o fígado é acometido em menos de 10% dos casos na maioria das séries relatadas. O envolvimento hepático pode determinar hipertensão portal e/ou alterações biliares (1).

O objetivo deste estudo é apresentar um caso em que a investigação de nódulos hepáticos, identificados por exame de imagem, resultou no diagnóstico dessa rara doença.

## RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 38 anos, procurou atendimento médico por ter sido detectado aumento das aminotransferases em exame laboratorial. Tinha história de uso irregular de AINEs por eventual dor em membros inferiores e uso regular de anticoncepcional oral. Com relação a antecedentes médicos, referia episódio recente de epistaxe, mamoplastia no passado e febre reumática na infância. Negava história familiar de doença hepática ou hematológica. Ao exame físico tinha bom estado geral. Apresentava hiperfonese de bulhas e sopro sistólico em foco aórtico acessório; hepatomegalia às custas do lobo esquerdo e mácula violácea no segundo quirodáctilo direito e na ponta da língua.

Nos exames solicitados, observou-se anemia microcítica. Os leucócitos e as plaquetas apresentavam níveis normais. O TP era de 100%; albumina: 4,14 gr/dl; gama globulina: 0,93g/dl;

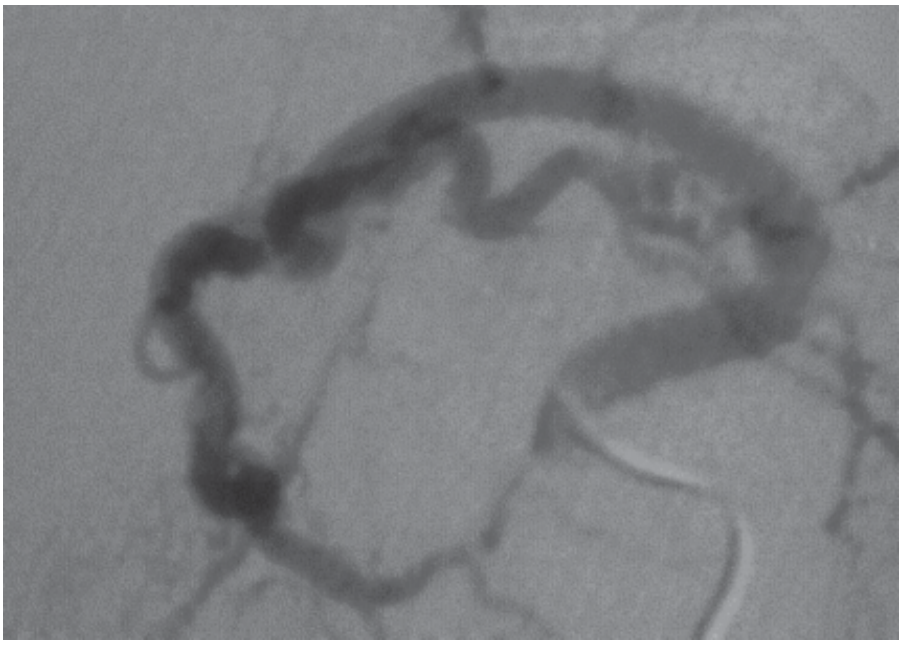


**Figura 1** – Artéria hepática direita ectásica.

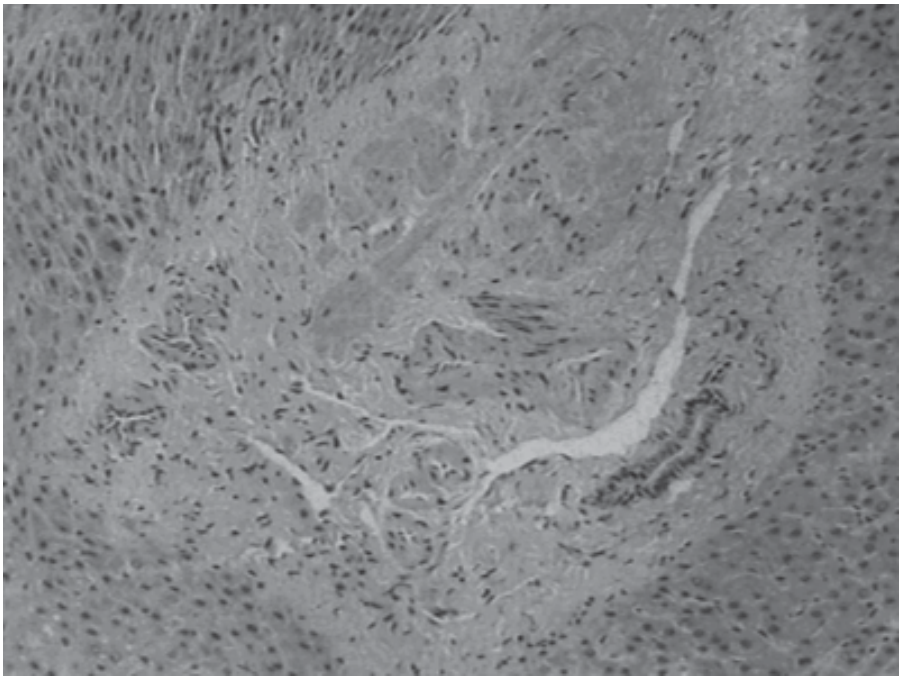


**Figura 2** – Espessamento e ectasia da artéria hepática e da veia porta.

BT:0.7mg/dl; BD: 0.3mg/dl; AST: 47 U/L (37), ALT: 74 U/L (65); GGT:420 U/L (45); FA: 321 U/L (140 u/l). Marcadores virais para hepatite A, B e C negativos; fator antinuclear e antimúsculo liso não reagentes. Saturação de transferrina, ceruloplasmina, perfil lipídico, alfa-1-antitripsina e alfa-fetoproteína normais. A endoscopia digestiva alta evidenciou telangiectasias gástricas localizadas no antro. A ultrasonografia abdominal demonstrou fígado aumentado de volume com aspecto nodular (principalmente em lobo esquerdo) e presença de fístula artério-venosa entre o tronco celíaco e a veia porta. A tomografia computadorizada de abdome concluiu por hepatomegalia com lesões multifocais hipervascularizadas sugerindo neoplasia hepática primária ou secundária. A angiografia evidenciou vasos hepáticos tortuosos com intensa neovascularização e artéria hepática direita ectásica emergindo da aorta. Realizou-se biópsia hepática para exclusão de neoplasia, evidenciando expansão fibrosa dos espaços porta, presença de vasos anômalos, espessamento e ectasia de ramos da artéria hepática, proliferação anormal de vênulas e dilatação de sinusóides.

## DISCUSSÃO

Estudos genéticos em famílias com telangiectasia hereditária hemorrágica identificaram mutação em dois genes relacionados a receptores da superfamília do TGF-beta *(transforming growth factor-beta)* (4). A malformação decorrente consiste em um desenvolvimento vascular anormal, em que o evento mais precoce parece ser a dilatação das vênulas pós-capilares. Estas posteriormente conectam-se a arteríolas formando as fístulas artério-venosas (5).

A apresentação clínica mais comum é a epistaxe, que ocorre em aproximadamente 90% dos pacientes, sendo usualmente o primeiro evento hemorrágico (6). Por outro lado, as telangiectasias maculares cutâneas afetam em torno de 70% dos pacientes e raramente desenvolvem-se antes da segunda ou terceira década de vida (3).

O que chama a atenção no caso em tela é a presença de hepatomegalia nodular, que provavelmente está relacionada à presença de fístula artério-venosa entre o tronco celíaco e a veia porta; conforme descrito por Bernard et al. (7).

A hipertensão portal ocorre em aproximadamente 30% dos pacientes, sendo dois os mecanismos principais – formação de fístulas artério-venosas com conseqüente aumento do fluxo sangüíneo e transformação nodular no parênquima (hiperplasia nodular regenerativa) (1,3).

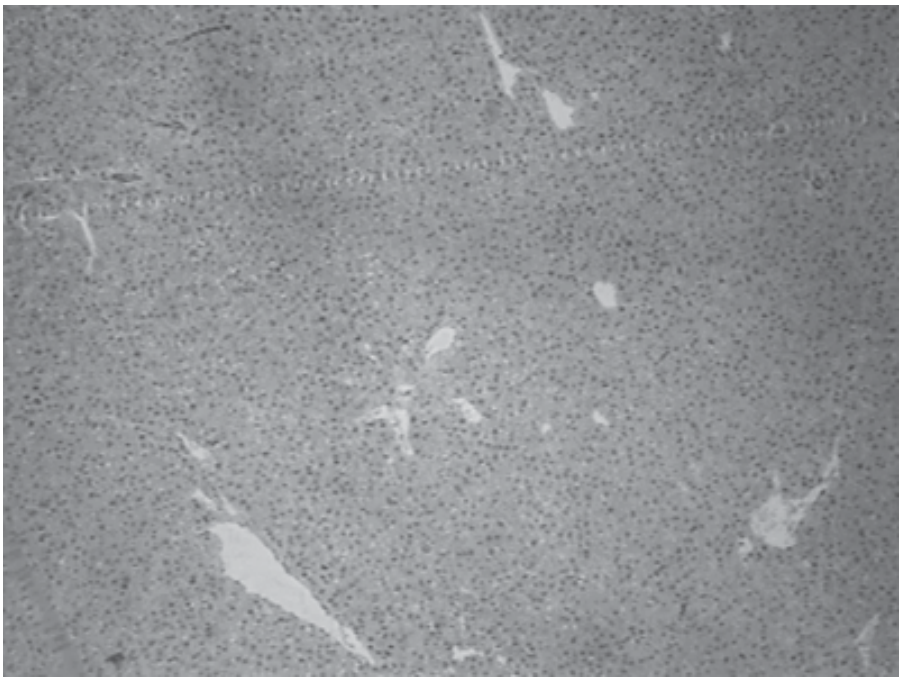


**Figura 3** – Vasos anômalos no parênquima hepático.

Outro achado comum, presente em até 73% dos casos, é uma colestase anictérica caracterizada por elevações de fosfatase alcalina e gama glutamiltranspeptidase (8). A despeito de não haver colestase do ponto de vista histológico, observamos, no presente caso, alta destas enzimas.

Para o diagnóstico de Osler-Rendu-Weber, se faz necessário, no mínimo, dois dos seguintes critérios: epistaxe, telangiectasia mucocutânea, história familiar da doença e envolvimento de alguma outra víscera (9). No caso em discussão, além do envolvimento hepático, a paciente apresentava telangiectasia em pele e mucosa e epistaxe, mas não apresentava história familiar. Entretanto, em mais de 20% dos casos, não há relatos prévios da doença na família (10).

À ultra-sonografia com freqüência são observados aumento das artérias hepáticas e alterações de parênquima. Estas últimas podem mimetizar tumores (7,11). No caso por nós estudado, este exame evidenciou a presença de fístula artério-venosa entre o tronco celíaco e a veia porta e fígado aumentado de volume com aspecto nodular.

Os achados típicos da tomografia computadorizada são dilatação da artéria hepática (71%), enchimento precoce das veias hepáticas (85%) e fígado pseudonodular (15%). Com relação ao último achado, o diagnóstico diferencial inclui hemangioma, hemangiosarcoma, carcinoma hepatocelular e lesões metastáticas (3). No caso aqui apresentado, o diagnóstico tomográfico sugeriu carcinoma hepatocelular ou metástases.

Quanto à angiografia, observa-se, em geral, um dos seguintes aspectos: dilatação da artéria hepática, telangiectasia intra-hepática disseminada ou opacificação precoce das veias hepáticas (7). No doente em questão a angiografia evidenciava dilatação da artéria hepática direita associada a tortuosidade de vasos e intensa neovascularização.

Inicialmente, Martini et al. (12) subdividiram o envolvimento hepático, do ponto de vista histológico, em três tipos: 1 – telangiectasia associada à cirrose ou fibrose, 2 – cirrose sem telangiectasia, 3 – telangiectasia sem fibrose ou cirrose. Hoje, sabemos que, possivelmente, muitos casos pertencentes ao segundo grupo representassem hepatopatia sobreposta, especialmente hepatite pós-transfusional.

Por outro lado, a alteração mais freqüentemente descrita é o aumento do tecido fibroso no espaço porta, o que parece ser, pelo menos em parte, secundário à proliferação de tecido conjuntivo de pequenos vasos e/ou à existência de micro tromboses nesta área (13). Em fases mais avançadas, pode-se encontrar hiperplasia nodular regenerativa, a qual se caracteriza pela presença de áreas de regeneração e atrofia de hepatócitos (14). Outros tipos de lesão podem ser vistos e incluem estruturas arteriais e venosas ectásicas em espaços porta e dilatação sinusoidal.

No caso em discussão, a biópsia hepática excluiu neoplasia e evidenciou alterações que poderiam ser classificadas, segundo Martini, como telangiectasia associada à cirrose ou fibrose.

O tratamento habitual do envolvimento hepático é conservador, a menos que ocorram complicações (3). Recentemente, foi publicado uma série de cinco casos submetidos à embolização por via transfemoral. Os resultados foram melhora dos sintomas e prevenção de insuficiência cardíaca por queda significativa do débito cardíaco (15). Em casos de doença hepática grave, o transplante pode ser indicado (16).

O envolvimento hepático na telangiectasia hereditária hemorrágica é infreqüente. No caso apresentado, a biópsia hepática evidenciando fibrose associada à telangiectasia foi necessária para exclusão de outras doenças e confirmação da hipótese diagnóstica, o que enaltece seu papel no diagnóstico diferencial das hepatopatias.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GARCIA-TSAO G, GKORZENIK JR, YOUNG L, et al. Liver disease in patients with Hereditary Hemorragic Telangiectasia. N Engl J Med 2000;343(13): 931-36.
2. McDONALD MT, PAPENBERG KA, GHOSH S, et al. A disease locus for hereditary hemorragic telangiectasia maps

to chromosome 9q33-34. Nat Genet 1994; 6:197-204.
3. LARSON AM. Liver disease in hereditary hemorragic telangiectasia. J Clin Gastroenterol 2003; 36(2):149-58.
4. ATTISANO L, VARCAMO J, VENTURA F, et al. Identification of human activin and TGF beta type I receptors that form heteromeric kinase complexes with type II receptors. Cell 1993; 75:671-80.
5. MARCHUK DA. The molecular genetics of hereditary hemorragic telangiectasia. Chest 1997;111:79S-82S.
6. GUTTMACHER AE, MARCHUK DA, WHITE JR. RI hereditary hemorragic telangiectasia. N Engl J Med 1995; 333: 918-24.
7. BERNARD G, MION F, HENRY L et al. Hepatic involvement in hereditary hemorragic telangiectasia clinical, radiologic and hemodynamic studies of 11 cases. Gastroenterology 1993; 105: 482-7.
8. HAITJEMA T, WESTERMANN CJ, OVERTOOM TT, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu disease) new insights in pathogenesis, complications, and treatment. Arch Intern Med 1996;156:714-9.
9. SHOVLIN CL, HUGHES JM, TUDDENHAM EG, et al. A gene for hereditary hemorragic telangiectasia maps to chromosome 9q3. Nat Genet 1994; 6: 205-9.
10. PLAUCHU H, DE CHADAREVIAN JP, BIDEAU A, ROBERT JM. Age-related clinical profile hemorragic telangiectasia in na epidemiologically recruited population. Am J Med Genet 1989;32:291-297.
11. OUCHI K, MATSUBARA S, MIKUNI J, et al. The radiologic presenbtation of Osler-Rendu-Weber disease of the liver. Am J Gastroenterol 1994; 89(3): 425-28.
12. MARTINI GA. The liver in hereditary hemorrhagic telangiectasia– an inborn error of vascular structure with multiple manifestations– a reappraisal. Gut 1978;19:531-7.
13. DALY JJ, SCHILLER AL. The liver in hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu disease). Am J Med 1976;60:723-6.
14. ROSKANS T, BAPTISTA A, BIANCHI L, BURT A, CALLEA F, DENK H, et al. Histopathology of portal hypertension a practical guideline. Histopathology 2003; 42:2-13.
15. CASELITZ M, WAGNER S, CHAVAN A, GEBEL M, BLECK JS, SCHLITT HJ, GALANSKI M, MANNS MP. Clinical outcome of transfemoral embolisation in patients with arteriovenous malformations of the liver in hereditary haermorragic telangiectasia (Weber-Rendu-Osler disease). Gut 1998;42(1): 123-6.
16. BAUER T, BRITTON P, LOMAS D, et al. Liver transplantation for hepatic arteriovenous malformation in hereditary hemorrhagic telangiectasia. J Hepatol 1995;22:586-90.