

Telangiectasia hereditária familiar: uma causa rara de trombose de porta

Hereditary hemorrhagic telangiectasia: a rare cause of portal thrombosis

Antônio Erisvaldo Linhares Ponte Filho¹, Aglaerton Silva Pinheiro²,
Rafael Siqueira Athayde Lima³

Ponte Filho AEL, Pinheiro AS, Lima RSA. Telangiectasia hereditária familiar: uma causa rara de trombose de porta / *Hereditary hemorrhagic telangiectasia: a rare cause of portal thrombosis*. Rev Med (São Paulo). 2024 set.-out.;103(5):e-227301.

RESUMO: Telangiectasia hemorrágica hereditária (THH) é uma doença autossômica dominante que cursa com malformações arteriovenosas que afetam pele, pulmões, cérebro, superfícies mucosas e trato gastrointestinal. A doença se apresenta de diversas formas clínicas como epistaxe, sangramento gastrointestinal e sintomas decorrentes das malformações arteriovenosas cerebrais e pulmonares. A THH confere risco aumentado para tromboembolismo venoso. Apresentamos uma mulher de 57 anos com THH que apresentou epistaxe de repetição, shunt arteriovenoso pulmonar e trombose de porta com transformação cavernomatosa. Ela foi submetida a cauterização nasal, embolização pulmonar, e anticoagulação. A paciente recebeu alta hospitalar com remissão dos sintomas e rivaroxabana oral.

PALAVRAS-CHAVE: Trombose de Porta; Epistaxe; Telangiectasia Hemorrágica Hereditária.

ABSTRACT: Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) is an autosomal dominant disease manifested through arteriovenous malformations in skin, lungs, brain, mucous surfaces, and gastrointestinal tract. HHT has multiple clinical signs and symptoms such as epistaxis, gastrointestinal bleeding, and cerebral and pulmonary arteriovenous malformations. HHT confers an increased risk of venous thromboembolism. We present a 57-year-old woman with HHT manifested by epistaxis, intrapulmonary arteriovenous shunt, and portal thrombosis with cavernomatous transformation. She was submitted to a nasal cauterization, pulmonary angioembolization, and anticoagulation. The patient was discharged with remission of symptoms and oral rivaroxaban anticoagulation.

KEY WORDS: Portal Thrombosis; Epistaxis; Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia.

¹. Hospital Regional Norte de Sobral (SESA), Sobral, Ceará, Brasil. ORCID 0009-0006-9044-5290

². Hospital Regional Norte de Sobral (SESA), Sobral, Ceará, Brasil. ORCID 0009-0006-1367-273X, aglaerton.medicina@gmail.com

³. Hospital Universitário Walter Cantídio (EBSERH), Fortaleza, Ceará, Brasil. ORCID 0000-0001-9448-2343, r.siqueira.athayde@gmail.com

Endereço para correspondência: Antônio Erisvaldo Linhares Ponte Filho. Rua Professor Francisco Gonçalves, 1271, CEP 60191-170. Email: erisvaldolinhaires@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A telangiectasia hemorrágica hereditária (THH), também chamada de Síndrome de Rendu-Osler-Weber, é uma doença vascular com herança autossômica dominante com múltiplas manifestações clínicas que podem variar entre familiares com a mesma variante gênica da THH¹. As taxas de prevalência da doença estão em torno de 1/5000 e 1/8000, com maior apresentação da doença em regiões afro-caribenhas de Curaçao e Bonaire²⁻⁴. A THH se apresenta com malformações arteriovenosas em diversos locais como pele, nariz, cérebro, pulmões e trato gastrointestinal¹. Os pacientes com THH apresentam maior risco de tromboembolismo venoso (TEV)⁵. Neste relato, apresentamos uma paciente com THH manifestada

através de trombose de porta.

RELATO DE CASO

Uma paciente de 57 anos, sexo feminino, buscou emergência com queixa de epigastralgia intensa há 15 dias. Relatava dor em aperto, de forte intensidade, com irradiação para região dorsal, associada a plenitude gástrica, piora após ingesta alimentar e melhora parcial com analgésicos comuns. Antecedente de episódios frequentes de epistaxe com melhora espontânea desde a infância, além de sintomas semelhantes em parentes de 1º grau. Ao exame físico apresentava estado geral ruim, pressão arterial 89 x 45 mmHg, frequência cardíaca 94 bpm e afebril. A oroscopia mostrou telangiectasias orais (Figura 1).

Figura 1 - Telangiectasias orais

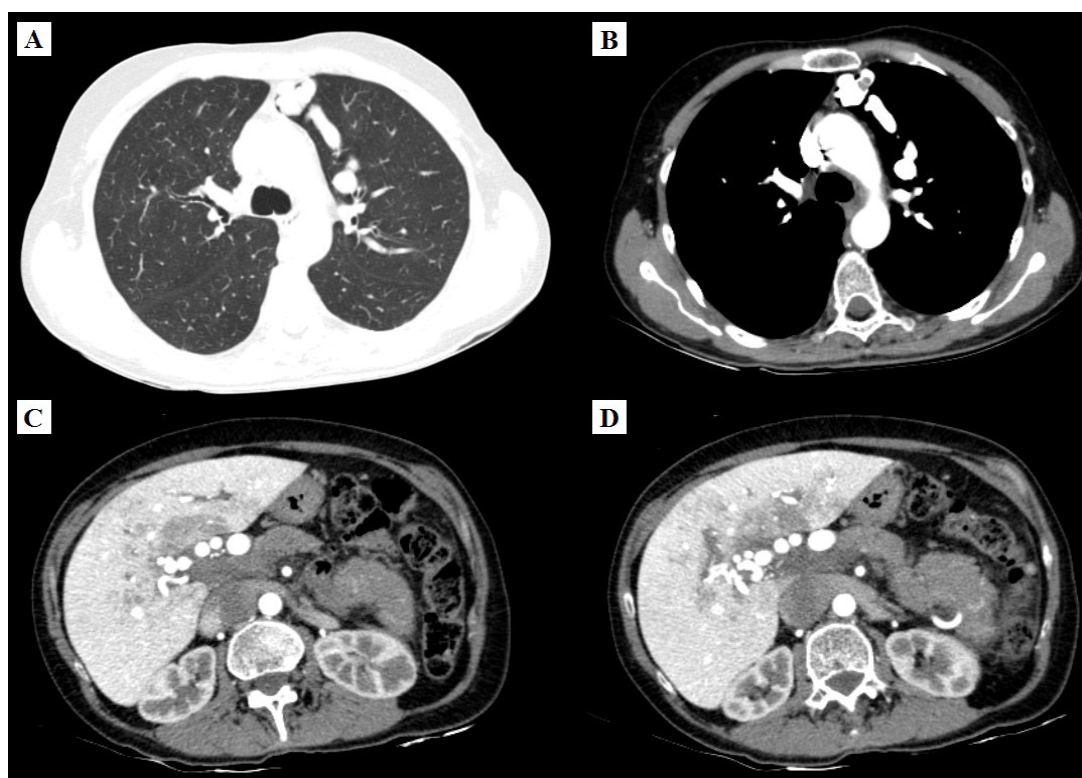


A ausculta cardíaca revelou sopro sistólico (3+/6+) em foco pulmonar e foco mitral, com irradiação para linha axilar anterior. A palpação abdominal profunda mostrou dor epigástrica sem achados de visceromegalias. Os exames laboratoriais mostraram: hemoglobina 6,3 g/dl, hematócrito 21,2% (volume corpuscular médio 63 fl), plaquetas 267.000/mm³, tempo de ativação de protrombina 13,8 s (INR 1,15), tempo de tromboplastina parcial ativada 32 s (ratio 1,06), ferritina 31 ng/ml e índice de saturação de transferrina 5%. Os exames de função renal, hepática, tireoidiana, vitamina B12 e ácido fólico foram normais, assim como as sorologias de hepatite B e C, HIV, sífilis, anticorpos antinucleares, anti-cardiolipina e anti beta-2-glicoproteína. A ultrassonografia abdominal com doppler mostrou trombose de veia porta e esplênica com sinais de transformação cavernomatosa e moderada quantidade de líquido livre intraperitoneal. Recebeu

tratamento com concentrado de hemácias, reposição de ferro e anticoagulação com heparina de baixo peso molecular. A investigação adicional com angiotomografia de tórax e abdome evidenciou malformação vascular no aspecto anterior do lobo superior esquerdo, com vasos ectasiados formando um shunt arteriovenoso intrapulmonar, veia porta trombosada, ectasias vasculares serpiginosas circunjacentes, veia esplênica e mesentérica superior não caracterizadas, achados compatíveis com trombose e transformação cavernomatosa (Figura 2).

A malformação vascular pulmonar foi tratada com angioembolização. Também foi avaliada pela otorrinolaringologia, sendo evidenciada ectasia septal em fossa nasal direita, tratada com cauterização. Recebeu alta com remissão dos sintomas e tratamento com rivaroxaban oral.

Figura 2 - Malformação vascular no lobo superior pulmonar esquerdo, com vasos ectasiados formando shunt arteriovenoso intrapulmonar (A). Ectasias vasculares serpiginosas circunjacentes à veia porta trombada, configurando transformação cavernomatosa. Ectasia compensatória da artéria hepática própria. Veias esplênica e mesentérica superior não identificadas (trombose) (B, C, D)



DISCUSSÃO

A THH é uma rara displasia fibrovascular sistêmica que se apresenta através de alterações da camada muscular e lâmina elástica dos vasos sanguíneos, levando a traumatismos e rupturas espontâneas⁶. O diagnóstico é clínico e radiológico com critérios internacionais definidos como critérios de Curação, representado por pelo menos três dos seguintes achados: epistaxe espontânea e recorrente; telangiectasias mucocutâneas; envolvimento visceral (malformações arteriovenosas pulmonares, cerebrais ou hepáticas); e história familiar de parentes de primeiro grau¹. A paciente apresentada relatou que diversos familiares (quatro tios, um primo, dois irmãos e uma filha) também apresentavam episódios de epistaxe sem causa ou tratamento específicos.

A THH é uma doença com um quadro clínico de perda sanguínea crônica atribuível às malformações vasculares, principalmente, em trato respiratório superior, sendo a epistaxe uma das manifestações mais comuns e precoce da doença⁷. A perda sanguínea crônica e sustentada origina déficit de ferro, levando a anemia ferropriva⁸. Esse déficit de ferro está relacionado ao aumento do fator VIII da cascata de coagulação em pacientes com a THH⁵. O fator VIII é uma das substâncias responsáveis pela cascata de coagulação e os seus valores aumentados estão associados com fenômenos tromboembólicos^{9,10}. Esse mecanismo explica a maior associação entre os fenômenos tromboembólicos nos pacientes com a THH⁹.

A forma mais comum de acometimento hepático na THH

é a malformação arteriovenosa hepática. A presença dessa malformação levaria ao quadro clínico variável a depender da localização do shunt, sendo representado por insuficiência cardíaca de alto débito, isquemia biliar, hipertensão portal, encefalopatia portossistêmica e isquemia intestinal¹¹. A paciente deste relato apresentou trombose de porta, uma forma incomum de apresentação hepática da doença, manifestada a partir de dor epigástrica intensa.

Diante da frequência dos sangramentos nasais, o manejo da THH deve incluir o controle do sangramento, assim como reposição de ferro e escolha de terapia anticoagulante diante de episódios de tromboembolismo venoso (TEV)¹². O manejo da epistaxe pode ser realizado por terapias tópicas, ácido tranexâmico oral, terapia sistêmica antiangiogênica (bevacizumab), dermatoplastia septal e, por último, terapias ablativas por otorrinolaringologistas, realizada neste caso. Além disso, a terapia oral de reposição de ferro mostra-se um meio adicional para controle do risco de TEV, já que o déficit de ferro está relacionado ao aumento do fator VIII que por sua vez está associado a fenômenos tromboembólicos¹³.

A anticoagulação e a escolha do agente anticoagulante são grandes desafios diante dos riscos inerentes da doença, como os episódios de epistaxe espontânea e sangramento por MAVs. Os agentes de escolha são heparina de baixo peso molecular e varfarina, no entanto, novos estudos mostram a utilização dos novos anticoagulantes orais diretos (DOACs) como apixabana, rivaroxabana e dabigatran. O risco de sangramento e o perfil de

efeitos colaterais são os elementos balizadores para a decisão do agente de escolha, porém uma vez que é uma doença rara, existem poucos dados na literatura sobre o uso de DOACs nos pacientes com THH¹⁴. Atualmente, a decisão de anticoagulação mostra-se mais clara em pacientes com THH que apresentem algum evento de TEV e naqueles que ainda não tiveram evento trombótico mas também apresentam outra indicação de anticoagulação (ex: fibrilação atrial)^{1,15}.

Em resumo, a THH é uma doença hereditária rara e a trombose deve ser lembrada como um achado importante. A terapia com varfarina é a mais tradicionalmente utilizada. Os DOACs podem representar uma alternativa de tratamento mais fácil, mas a falta de grandes estudos faz com que esta prescrição seja uma decisão que deve ser individualizada e o risco-benefício levado em conta na prática clínica.

Termo de consentimento: O consentimento informado foi obtido para publicação deste caso.

Contribuição dos autores: Todos os autores contribuíram para a coleta de dados e versão final do artigo.

Conflito de interesses: Nenhum a declarar.

REFERÊNCIAS

1. Faughnan ME, Mager JJ, Hetts SW, Palda VA, Lang-Robertson K, Buscarini E, et al. Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Ann Intern Med.* 2020;173(12):989-1001. Doi: 10.7326/M20-1443.
2. Dakeishi M, Shioya T, Wada Y, Shindo T, Otaka K, Manabe M, et al. Genetic epidemiology of hereditary hemorrhagic telangiectasia in a local community in the northern part of Japan. *Hum Mutat.* 2002;19(2):140-8. Doi: 10.1002/humu.10026.
3. Kjeldsen AD, Vase P, Green A. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a population-based study of prevalence and mortality in Danish patients. *J Intern Med.* 1999;245(1):31-9. Doi: 10.1002/hep.31646.
4. Westermann CJ, Rosina AF, De Vries V, Coteau PA. The prevalence and manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia in the Afro-Caribbean population of the Netherlands Antilles: a family screening. *Am J Med Genet A.* 2003;116A(4):3248. Doi: 10.1002/ajmg.a.10002.
5. Livesey JA, Manning RA, Meek JH, Jackson JE, Kulinskaya E, Laffan MA, et al. Low serum iron levels are associated with elevated plasma levels of coagulation factor VIII and pulmonary emboli/deep venous thromboses in replicate cohorts of patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Thorax.* 2012;67(4):328-33. Doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-201076.
6. Juarez AJ, Dell'Aringa AR, Nardi JC, Kobari K, Rodrigues VL, Perches Filho RM. Síndrome de Rendu-Osler-Weber: relato de caso e revisão de literatura. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2008;74(3):452-457. Doi: <https://doi.org/10.1590/S0034-72992008000300022>
7. Shovlin CL, Leung LL, Tirnauer JS. Clinical manifestations and diagnosis of hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome). In: UpToDate, Alphen aan den Rijn (Ed), Wolters Kluwer (Accessed on January 25, 2023) <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-hereditary-hemorrhagic-telangiectasia-osler-weber-rendu-syndrome>
8. Santos JW, Dalcin TC, Neves KR, Man KC, Pretto GL, Bertolaz AN. Telangiectasia hemorrágica hereditária: uma causa rara de anemia grave. *J Bras Pneumol.* 2007;33(1):109-12. Doi: <https://doi.org/10.1590/S1806-37132007000100020>
9. Kraaijenhagen RA, in't Anker PS, Koopman MM, Reitsma PH, Prins MH, van den Ende A, et al. High plasma concentration of factor VIIIc is a major risk factor for venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2000;83(1):5-9. PMID: 10669145.
10. Kyrle PA, Minar E, Hirschl M, Bialonczyk C, Stain M, Schneider B, et al. High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2000;343(7):457-62. Doi: 10.1056/NEJM200008173430702.
11. Northup PG, Garcia-Pagan JC, Garcia-Tsao G, Intagliata NM, Superina RA, Roberts LN, Lisman T, et al. Vascular Liver Disorders, Portal Vein Thrombosis, and Procedural Bleeding in Patients With Liver Disease: 2020 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2021;73(1):366-413. Doi: 10.1002/hep.31646.
12. Shovlin CL, Leung LL, Tirnauer JS. Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT): Routine care including screening for asymptomatic AVMs. UpToDate, Alphen aan den Rijn (Ed), Wolters Kluwer. <https://www.uptodate.com/contents/hereditary-hemorrhagic-telangiectasia-hht-routine-care-including-screening-for-asymptomatic-avms>
13. Shovlin CL, Leung LL, Tirnauer JS. Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT): Evaluation and therapy for specific vascular lesions In: UpToDate, Alphen aan den Rijn (Ed), Wolters Kluwer. <https://www.uptodate.com/contents/hereditary-hemorrhagic-telangiectasia-hht-evaluation-and-therapy-for-specific-vascular-lesions>
14. Shovlin CL, Millar CM, Droegge F, Kjeldsen A, Manfredi G, Suppressa P, et al. Safety of direct oral anticoagulants in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):210. Doi: 10.1186/s13023-019-1179-1.
15. Shovlin CL, Sulaiman NL, Govani FS, Jackson JE, Begbie ME. Elevated factor VIII in hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT): association with venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2007;98(5):1031-9. PMID: 18000608.

Recebido: 25.07.2024

Aceito: 23.10.2024