

# Trasplante hepático por insuficiencia cardíaca secundaria a telangiectasia hemorrágica hereditaria o enfermedad de Rendu Osler Weber.

## Caso clínico

VANESSA AHUMADA<sup>1</sup>, RODRIGO TEJOS<sup>1</sup>, FELIPE MORAGA<sup>1</sup>, PABLO ACHURRA<sup>2</sup>, IVÁN GODOY<sup>3</sup>, SOLEDAD LOYOLA<sup>4</sup>, JAVIERA TORRES<sup>5</sup>, MARIANNE KOLBACH<sup>6</sup>, CARLOS BENÍTEZ<sup>7,8</sup>, JUAN FRANCISCO GUERRA<sup>2,8</sup>, NICOLÁS JARUFE<sup>2,8</sup>, JORGE MARTÍNEZ<sup>2,8</sup>

## Liver transplant as treatment for cardiac failure secondary to hereditary hemorrhagic telangiectasia. Report of one case

*Liver involvement by multiple arterio-venous shunts in hereditary hemorrhagic telangiectasia can lead to severe heart failure. Total hepatectomy with liver transplantation has emerged as a therapeutic option for severe cases where other therapies have failed. We report a 51-year-old male who underwent a liver transplant for this condition, with full cardiac recovery within the first year after receiving the allograft. Nine years after transplantation, he remains with normal functional capacity and normal liver function tests.*

(Rev Med Chile 2017; 145: 799-803)

**Key words:** Heart Failure; Liver Transplantation; Telangiectasia, Hereditary Hemorrhagic.

La enfermedad de Rendu-Osler-Weber o telangiectasia hemorrágica hereditaria (THH) es una displasia vascular hereditaria autosómica dominante, con una prevalencia estimada de 1 por cada 10.000 personas según estudios en Francia y Estados Unidos de Norteamérica<sup>1,2</sup>. La THH se caracteriza por la presencia de malformaciones arteriovenosas (MAV) tipo angiodisplasias y telangiectasias que afectan diversos órganos, incluyendo piel, pulmones, tracto gastrointestinal, hígado o cerebro y puede conducir a complicaciones graves, como insuficiencia cardíaca de alto flujo, sangrados incontrolables o isquemia de otros órganos<sup>3</sup>.

El trasplante hepático (TH) en THH ha emergido en las últimas décadas como la única opción curativa para el manejo de complicaciones como necrosis biliar, insuficiencia cardíaca, hipertensión portal o cuando el tratamiento estándar no es suficiente para el manejo de los síntomas<sup>4</sup>.

### Caso clínico

Se presenta un paciente de sexo masculino de 51 años portador de una THH, sin otros antecedentes médicos ni quirúrgicos. Consultó en el

<sup>1</sup>División de Cirugía, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Departamento de Cirugía Digestiva, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

<sup>3</sup>División de Enfermedades Cardiovasculares, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

<sup>4</sup>Departamento de Radiología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

<sup>5</sup>Departamento de Anatomía Patológica, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

<sup>6</sup>Departamento de Dermatología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

<sup>7</sup>Departamento de Gastroenterología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

<sup>8</sup>Programa de Trasplante Hepático, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Los autores no declaran conflictos de intereses.

Este trabajo no recibió apoyo financiero.

Recibido el 20 de octubre de 2016, aceptado el 22 de mayo de 2017.

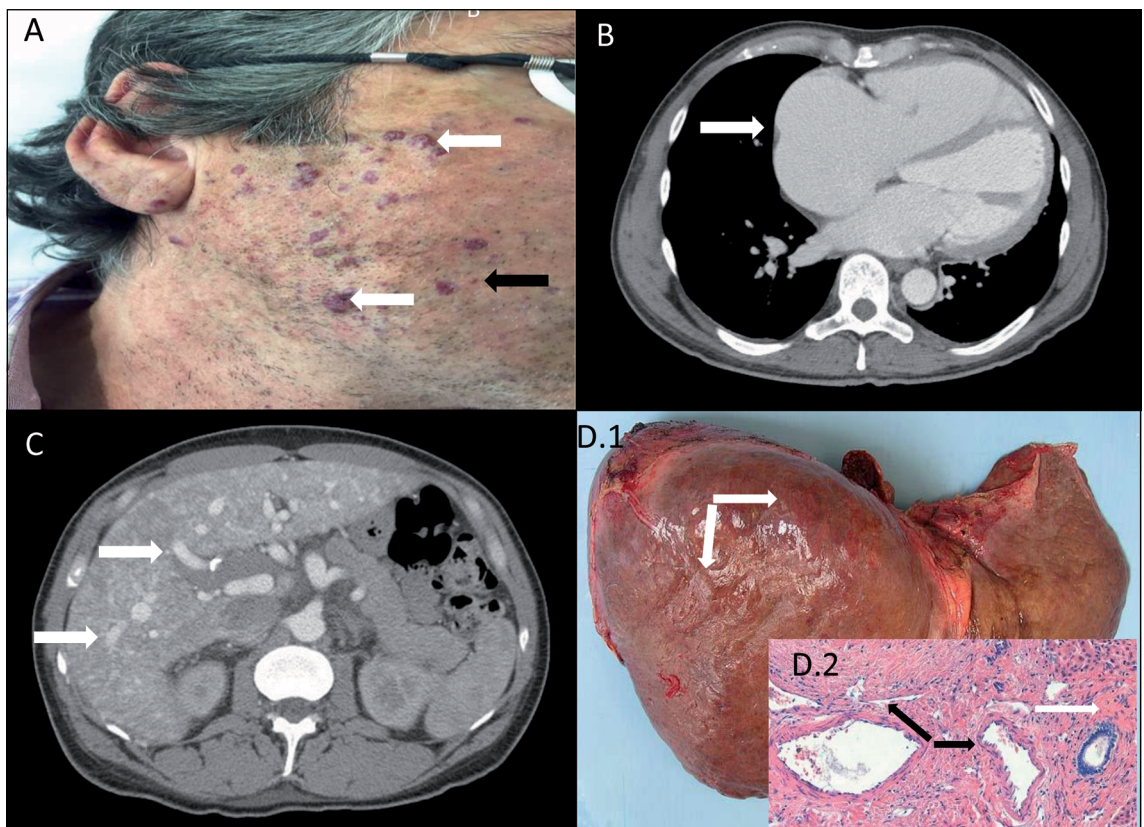
Correspondencia a:

Dr. Jorge Martínez Castillo  
Departamento de Cirugía Digestiva,  
Escuela de Medicina,  
Pontificia Universidad Católica de Chile.  
Diagonal Paraguay 362, 4º piso,  
Santiago, Chile.  
jamartin@med.puc.cl.

año 2000 por un cuadro de disnea progresiva de lenta evolución. En el examen físico destacaban múltiples telangiectasias faciales, hemangiomas adquiridos (Figura 1A) y un soplo de insuficiencia mitral V/VI. El estudio inicial reveló insuficiencia cardíaca (IC) de alto flujo, secundaria a la presencia de múltiples fistulas arteriovenosas intrahepáticas (FAVI) (Figura 1B y 1C). El manejo inicial de la IC se realizó con tratamiento farmacológico y embolizaciones de las FAVI por el equipo de Radiología intervencional, realizándose 5 procedimientos entre mayo de 2001 y marzo de 2006. Pese a estos tratamientos, el paciente desarrolló un deterioro progresivo de su capacidad funcional hasta presentar disnea de mínimos esfuerzos. Luego de una discusión multidisciplinaria, se ofreció al paciente la posibilidad de realizar una hepatectomía

total con trasplante hepático, por lo que en el año 2006 se incorporó a la lista nacional de espera de trasplantes. Dentro del estudio preoperatorio, el ecocardiograma mostró dilatación moderada en aurículas y ventrículo derecho, dilatación e hipertrofia excéntrica del ventrículo izquierdo y un gasto cardíaco de 7,1 l/min. No se identificaron anomalías en la conducción cardíaca. Además, se objetivó un puntaje máximo del *score* MELD de 12 y compromiso leve de la función renal, con creatinina de 1,3 mg/dL.

En enero de 2007 se recibió la oferta de un injerto proveniente de un hombre de 32 años, fallecido por una encefalopatía hipóxico-isquémica como consecuencia de un paro cardiorrespiratorio secundario a una herida penetrante cardíaca. Durante la fase de hepatectomía se identificó un



**Figura 1. A:** Imagen macroscópica de hemangiomas adquiridos (flechas blancas) y telangiectasias cutáneas (flecha negra). **B:** Tomografía axial computarizada (TAC) de tórax muestra cardiomegalia con evidente ensanchamiento ventricular derecho (flecha). **C:** TAC de abdomen muestra hepatomegalia y *shunts* arteriovenosos (flechas). **D.1:** Imagen macroscópica de hígado de receptor donde se observa superficie irregular y zonas de hiperemia (flechas). **D.2:** Corte histológico de pieza extraída. Se observan vasos de distinto calibre (flechas negras) y fibrosis de espacios porta (flecha blanca).

**Tabla 1. Criterios de Curaçao. Adaptado de Buscarini et al<sup>9</sup>**

Criterio	
Epistaxis	Sangrado nasal espontáneo y recurrente
Telangiectasias	Múltiples y en sitios característicos como labios, cavidad oral, nariz o dedos
Compromiso visceral	Malformaciones vasculares en hígado, pulmón, cerebrales, espinales, gastrointestinales
Historia familiar	Un familiar de primer grado con telangiectasia hemorrágica hereditaria según estos criterios
Diagnóstico	
Definitivo	Si 3 criterios están presentes
Posible/sospechoso	Si 2 criterios están presentes
Poco probable	Si menos de dos criterios están presentes

hígado con frémito y múltiples MAV en relación al pedículo hepático, las cuales fueron resecadas (Figura 1D). Así, la reconstrucción biliar se debió realizar mediante una hepático-yeyuno anastomosis. El TH se realizó con técnica de “Piggy-Back modificada” o cavo-cavostomía látero-lateral<sup>5,6</sup>. Los tiempos de isquemia fría y caliente del injerto fueron 711 y 29 min, respectivamente. La intervención tuvo una duración de 10 h y requirió la transfusión de 4 unidades de glóbulos rojos.

El paciente evolucionó sin complicaciones biliares, vasculares ni cardiológicas, alcanzando una capacidad funcional I y completa normalización de sus pruebas hepáticas en los primeros 3 meses siguientes al trasplante. La inmunosupresión (IS) utilizada inicialmente fue un inhibidor de la calcineurina (ciclosporina), un antiproliferativo (azatioprina) y esteroides (prednisona)<sup>6</sup>. Posteriormente, la IS fue gradualmente reducida, encontrándose actualmente en monoterapia en base a ciclosporina. Un año posterior a la intervención, el ecocardiograma de control evidenció dilatación ventricular izquierda leve y recuperación total de la función sistólica. A 3 años del TH, presentó episodios de *flutter* auricular con mala respuesta a tratamiento médico. Se realizó fulguración del istmo cavo-tricuspidé en 2011 y aislamiento eléctrico de venas pulmonares en el año 2012, logrando una remisión completa de la arritmia.

A 9 años de seguimiento, el paciente se encuentra con capacidad funcional I según la escala de *New York Heart Association* (NYHA), objetivada por ausencia de disnea en ejercicio. Su ecocardiograma muestra función sistólica ventricular conservada, con fracción de eyección de 65% y un electrocardiograma en ritmo sinusal. Sus pruebas

hepáticas revelan bilirrubina total: 0,45 mg/dl; bilirrubina directa: 0,15 mg/dl; INR: 1,2 y TTPK: 31 segundos. No presenta alteración de aminotransferasas ni colestasia bioquímica.

## Discusión

La THH se caracteriza por la presencia de malformaciones arteriovenosas del tipo angiodisplasias y telangiectasias. Los mecanismos precisos que subyacen a estas anomalías vasculares son aún inciertos, aunque algunos autores sugieren que su etiopatogenia se origina en la alteración de la familia de receptores TGF- $\beta$  (*Transforming Growth Factor beta*) causada por mutaciones en al menos tres genes que son parte de la vía de señalización de esta familia; *ENG*, *ALK1* y *SMAD4*<sup>7</sup>. Estos genes estarían relacionados con la codificación de proteínas implicadas en la angiogénesis, la remodelación vascular e identidad arterio-venosa endotelial<sup>8</sup>.

El diagnóstico de THH es esencialmente clínico, mediante la presencia de al menos 3 criterios de Curaçao (Tabla 1)<sup>9-11</sup>. El compromiso hepático se clasifica en 3 entidades según Garcia-Tsao et al.: Insuficiencia cardíaca de alto flujo, hipertensión portal y necrosis biliar<sup>10</sup>. Existen diversos cuadros clínicos de presentación del compromiso hepático, como encefalopatía hepática, hipertensión portal con sangrado variceal, ascitis, colangitis recurrente o hemobilia<sup>12,13</sup>. La falla cardíaca es causada por *shunts* arterio-venosos intrahepáticos, que aumentan la precarga del ventrículo derecho, causando insuficiencia cardíaca de alto débito que se hace sintomática cuando el *shunt* intrahepático sobrepasa 20% del débito cardíaco<sup>7</sup>.

En pacientes con insuficiencia cardíaca de alto débito, el tratamiento incluye corrección de factores descompensantes como anemia y arritmias<sup>14</sup>. En el estudio preoperatorio realizado no se detectó ninguna de estas anomalías, sin embargo, son factores que siempre se deben buscar en forma dirigida y corregirlos. Una alternativa terapéutica que no se utilizó en este paciente, dada la falta de evidencia al momento de la indicación del TH, es el uso de anticuerpos monoclonales anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) (Bevacizumab®). En las escasas experiencias publicadas, se ha observado una mejoría de la función cardíaca y disminución de la hipertensión portal, con reducción de las várices esofágicas y la ascitis<sup>15</sup>, sin embargo, aún no se han desarrollado estudios que evalúen su utilidad a largo plazo.

Para aquellos pacientes que no responden a terapia médica, se ha planteado el uso de tratamientos para reducir el *shunt* intrahepático, como la embolización transarterial y la ligadura de la arteria hepática. Estos han demostrado efectos positivos en la función cardíaca e hipertensión portal, sin embargo, sus aplicaciones son limitadas, fundamentalmente por el alto porcentaje de efectos adversos que originan complicaciones graves, como la embolización pulmonar iatrogénica, abscesos biliares, colangitis, hemobilia, sepsis biliar e insuficiencia hepática<sup>16</sup>. Dada su elevada morbimortalidad y necesidad de reintervenciones, actualmente los procedimientos de reducción de *shunt* no constituyen un tratamiento de primera línea. Estos podrían ser usados en pacientes que no son candidatos a trasplante hepático y que no responden a tratamiento médico<sup>16</sup>.

En las últimas décadas, el TH surge como la única opción terapéutica curativa para los pacientes afectados por THH con necrosis biliar, insuficiencia cardíaca e hipertensión portal, o cuando el tratamiento médico no ha sido suficiente para el manejo de síntomas. Es importante destacar que en estos casos se trata de un procedimiento con mayores dificultades técnicas que un TH estándar. En la intervención quirúrgica realizada, las dificultades técnicas se asociaron principalmente a la resección completa de las MAV extrahepáticas. Debemos recalcar que este tiempo quirúrgico adicional debe ser siempre realizado para evitar recurrencia de *shunts* arteriovenosos post TH. Si bien este paciente no presentó disfunción hepática durante su seguimiento, en la serie de Lerut et al.,

que reúne la experiencia del registro europeo<sup>4</sup> se observó que hasta 60% de los pacientes sufrieron complicaciones relacionadas con el trasplante, como disfunción primaria, hemorragias, complicaciones biliares, colecciones abdominales, trombosis de la arteria hepática o pseudoaneurismas, por lo que el TH debe ser realizado en un centro de alta experiencia y por un equipo multidisciplinario.

Uno de los factores determinantes del éxito del tratamiento de este paciente fue la ausencia de hipertensión pulmonar secundaria (HTPS) a la IC previa al TH. El momento preciso para realizar el trasplante en THH aún no está completamente definido, sin embargo, se ha propuesto que en el caso de falla cardíaca debe ser realizado previo a la generación de HTPS. Cuando el TH es tardío, como ocurre frecuentemente, dados los largos tiempos de espera, se ha observado un incremento de la morbilidad perioperatoria dado la aparición de HTPS, por lo que en el estudio preoperatorio de estos pacientes la evaluación del corazón derecho mediante cateterización es mandatoria<sup>9</sup>. Por esta razón, el sistema de asignación de órganos que actualmente se rige por la estratificación según MELD debe considerar esta indicación como una excepción, similar a los pacientes aquejados de síndrome porto-pulmonar.

En resumen, nuestro paciente es el primer caso de un TH por THH realizado con éxito en nuestro país debido a falla cardíaca grave en ausencia de disfunción hepática. Nueve años posteriores al TH su función cardíaca y hepática son normales. Esta enfermedad con afectación primaria del hígado es una indicación inhabitual del TH como opción terapéutica en la presencia de IC refractaria a tratamiento médico.

**Agradecimientos:** Los autores agradecen al Dr. Osvaldo Llanos por sus sugerencias al manuscrito y a la Dra. Rosa María Pérez, por su activa colaboración en el tratamiento de este paciente.

## Referencias

1. Lesca G, Plauchu H, Coulet F, Lefebvre S, Plessis G, Odent S, et al. Molecular screening of ALK1/ACVRL1 and ENG genes in hereditary hemorrhagic telangiectasia in France. *Hum Mutat* 2004; 23 (4): 289-99.
2. Marchuk D, Guttmacher A, Penner J, Ganguly P. Report

- on the workshop on Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia, July 10-11, 1997. *Am J Med Genet* 1998; 76 (3): 269-73.
3. Guttmacher A, Marchuk D, White R. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 1995; 333 (14): 918-24.
  4. Lerut J, Orlando G, Adam R, Sabba C, Pfitzmann R, Klempnauer J, et al. Liver transplantation for hereditary hemorrhagic telangiectasia: Report of the European liver transplant registry. *Ann Surg* 2006; 244 (6): 854-62.
  5. Belghiti J, Panis Y, Sauvanet A, Gayet B, Fekete F. A new technique of side to side caval anastomosis during orthotopic hepatic transplantation without inferior vena caval occlusion. *Surg Gynecol Obstet* 1992;175 (3): 270-2.
  6. Martínez J. Implantación con técnica de Piggy-Back y anastomosis cavo-cavo latero-lateral en trasplante hepático ortotópico: experiencia inicial en un centro universitario. *Rev Chil Cir* 2004;4: 317-31.
  7. Du J, Zhu Y, Zhang Y, Li S, Huang J, Luo XH, et al. Heart failure and pulmonary arteriovenous malformations in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia type 2. *J Thromb Thrombolysis* 2015;40 (4): 515-9.
  8. Azuma H. Genetic and molecular pathogenesis of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Med Invest* 2000; 47 (3-4): 81-90.
  9. Buscarini E, Plauchu H, Garcia Tsao G, White R, Sabba C, Miller F, et al. Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: consensus recommendations. *Liver Int* 2006; 26 (9): 1040-6.
  10. Garcia-Tsao G, Korzenik J, Young L, Henderson K, Jain D, Byrd B, et al. Liver disease in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2000; 343 (13): 931-6.
  11. Showlin C, Guttmacher A, Buscarini E, Faughnan M, Hyland R, Westermann C, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet* 2000; 91 (1): 66-7.
  12. Hillert C, Broering D, Gundlach M, Knoefel W, Izbicki J, Rogiers X. Hepatic involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: an unusual indication for liver transplantation. *Liver Transpl* 2001; 7 (3): 266-8.
  13. Martini G. The liver in hereditary haemorrhagic telangiectasia: an inborn error of vascular structure with multiple manifestations: a reappraisal. *Gut* 1978; 19 (6): 531-7.
  14. Dupuis-Girod S, Chesnais A, Ginon I, Dumortier J, Saurin J, Finet G, et al. Long-term outcome of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and severe hepatic involvement after orthotopic liver transplantation: a single-center study. *Liver Transpl* 2010; 16 (3): 340-7.
  15. Mitchell A, Adams L, MacQuillan G, Tibballs J, vanden Driesen R, Delriviere L. Bevacizumab reverses need for liver transplantation in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Liver transplantation*: 2008;14 (2): 210-3.
  16. Sabba C, Pompili M. Review article: the hepatic manifestations of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28 (5): 523-33.