

# ENVOLVIMENTO HEPÁTICO NA TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA HEREDITÁRIA

LIVER INVOLVEMENT IN HEREDITARY HEMORRHAGIC TELANGIECTASIA

Erique Pinto<sup>1</sup>; Luis Lourenço<sup>2</sup>; Ana Costa<sup>3</sup>

## RESUMO

O envolvimento hepático na Telangiectasia Hemorrágica Hereditária (THH) é raro e, na maioria dos casos, é assintomático e não carece de terapêutica específica. No entanto, apresenta alterações hepáticas que fazem diagnóstico diferencial com entidades mais frequentes e clinicamente mais significativas, como a doença hepática crónica, a cirrose ou mesmo o carcinoma hepatocelular. O diagnóstico errado trará angústia ao doente, gastos desnecessários e eventual iatrogenia potencialmente fatal. O conhecimento das características clínicas e imagiológicas que caracterizam esta entidade irá permitir o diagnóstico confiante usando os mesmos exames diagnósticos envolvidos no seguimento de qualquer doença hepática.

Descrevemos um caso de THH com envolvimento hepático, referenciado à nossa instituição por suspeita de doença de Caroli. Apesar dos antecedentes familiares de THH da examinada, epistaxis episódica e pequenas lesões cutâneas, o diagnóstico só foi confirmado após identificação de ectasia da artéria hepática e de 'shunts' artério-venosos intra-hepáticos na avaliação imagiológica.

**Palavras-chave:** Telangiectasia hemorrágica hereditária; Doenças do fígado

## ABSTRACT

*Liver Involvement in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT) is rare and, in the majority of cases, asymptomatic with no need for further therapy. However, it presents with liver changes that are included in the differential diagnosis of more frequent and clinically significant entities, such as chronic liver disease, cirrhosis or even hepatocellular carcinoma. A misdiagnosis will bring anguish to the patient, unnecessary waste of resources and eventually significant and potentially fatal iatrogenic events. Recognition of the clinical and imaging characteristics of this entity will allow for the confident diagnosis using the same imaging exams already involved in the study of any liver disease.*

*We describe a case of HHT with liver involvement sent to our institution for suspicion of Caroli's disease. The patient has a familiar history of HHT, episodic epistaxis and small skin lesions, but the diagnosis was only confirmed after the demonstration of hepatic artery ectasia and intrahepatic arteriovenous shunts.*

**Key-words:** Hereditary hemorrhagic telangiectasia; Liver diseases

## INTRODUÇÃO

A Telangiectasia Hemorrágica Hereditária (THH) ou síndrome de Osler-Weber-Rendu é caracterizada por múltiplas lesões angioplásticas muco-cutâneas e viscerais de distribuição difusa, desde pequenas telangiectasias até malformações artério-venosas de alto fluxo<sup>1-5</sup>. É uma doença autossómica dominante pouco frequente que afecta 1 a 2 pessoas em cada 10.000<sup>2, 4, 5</sup>. Conhecem-se duas mutações genéticas ligadas a esta doença, uma envolvendo a glicoproteína endoglin (ENG) e a outra envolvendo a quinase tipo receptor de ativina I (ALK-1)<sup>4,5</sup>. Ambos os genes estão relacionados com o TGF- $\beta$  e são expressos essencialmente no endotélio vascular<sup>4,5</sup>.

O síndrome caracteriza-se clinicamente por epistaxis recorrentes, lesões cutâneas e hemorragia digestiva. A presença de malformações artério-venosas envolvendo o pulmão

e o cérebro são potencialmente fatais e por isso devem ser rastreadas e tratadas antes de se tornarem sintomáticas. O envolvimento hepático é normalmente assintomático e, em geral, diagnosticado numa fase tardia, por volta da quarta década de vida<sup>1-5, 7</sup>. O seu tratamento acarreta riscos elevados e a eficácia é questionável, pelo que é restringido a casos com sinais de falência hepática ou cardíaca.

## CASO CLÍNICO

Uma mulher de 42 anos de raça negra, aparentemente assintomática é seguida pelo médico de família por alterações das provas de função hepática numa avaliação analítica de rotina. No seguimento, apresentou uma ecografia abdominal (efectuada noutra instituição) alterações nodulares difusas e múltiplas imagens quísticas que foram interpretadas

<sup>1</sup> Interno do Internato Complementar de Radiologia, Serviço de Imagiologia do Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, E.P.E., Amadora, Portugal

✉ericguedespinto@gmail.com

<sup>2</sup> Interno do Internato Complementar de Gastroenterologia, Serviço de Gastroenterologia do Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, E.P.E., Amadora, Portugal

<sup>3</sup> Assistente Hospitalar Graduada de Radiologia, Serviço de Imagiologia do Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, E.P.E., Amadora, Portugal

como possível doença de Caroli. A doente não apresentava outros antecedentes relevantes para além de epistaxis episódica, e tinha uma história familiar conhecida de THH (mãe, tia e dois primos).

É encaminhada para a nossa instituição onde é avaliada por colangio-ressonância magnética que demonstra a árvore biliar não ectasiada e marcada ectasia do tronco celíaco e artéria hepática comum.

Subsequentes estudos Doppler e TC trifásico do fígado demonstram uma circulação arterial intra-hepática hiperdinâmica, com parênquima hepático multi-nodular e evidência de múltiplos 'shunts' artério-venosos intra-hepáticos (Fig. 1 a 5). É colocada a hipótese de THH, a qual é consistente com a história familiar e a epistaxis episódica. Pequenas telangiectasias cutâneas são apenas identificadas após o diagnóstico, provavelmente não tendo sido previamente valorizadas dada a raça.

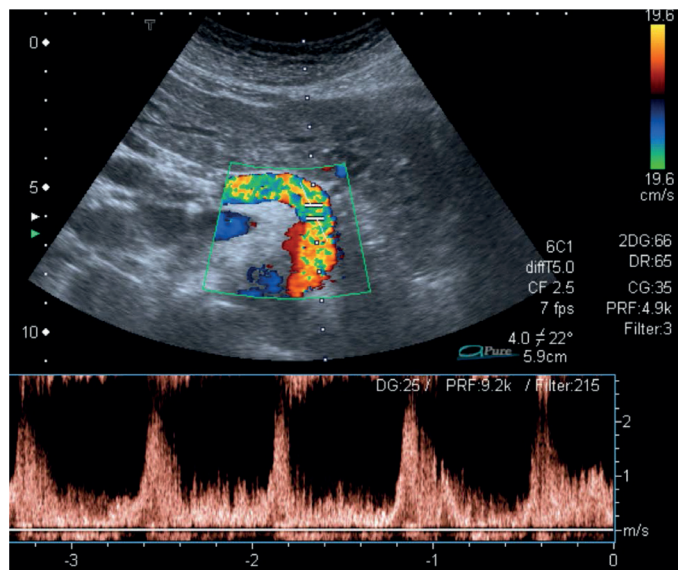


Figura 1 - Ecodoppler do abdómen superior revelando ectasia do tronco celíaco e artéria hepática comum, com marcado aumento da velocidade picossistólica. O parênquima hepático (lobo esquerdo) é heterogêneo.

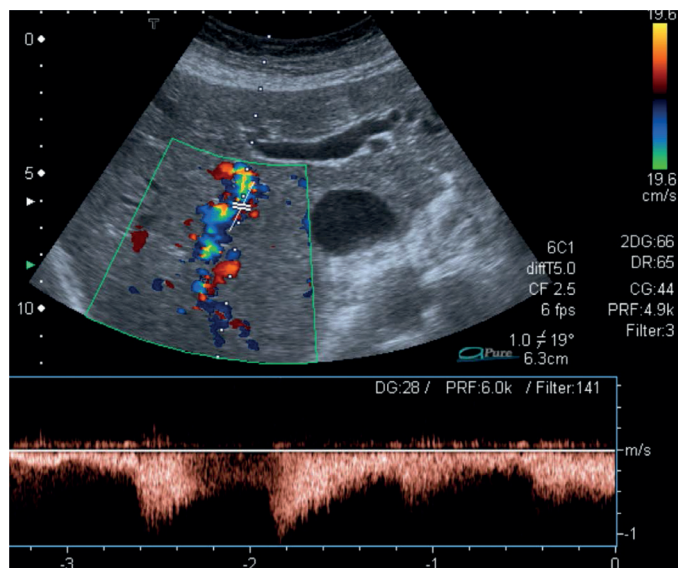


Figura 2 - 'Shunt' artério-venoso, revelando estrutura venosa com fluxo arterIALIZADO e comunicando com ramos arteriais ectasiados.

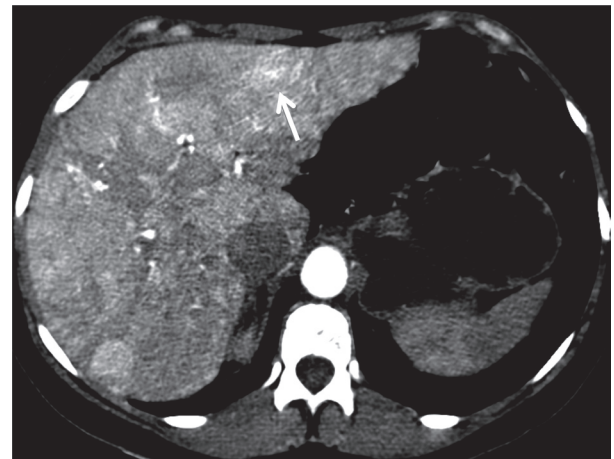


Figura 3 - TC multifásico hepático (fase arterial precoce) revela parênquima hepático multinodular com evidência de lesões hipercaptantes (seta) que correspondem a 'shunts' artério-venosos, desde telangiectasias microscópicas a lesões de maiores dimensões. Estas lesões fazem diagnóstico diferencial com carcinoma hepatocelular.

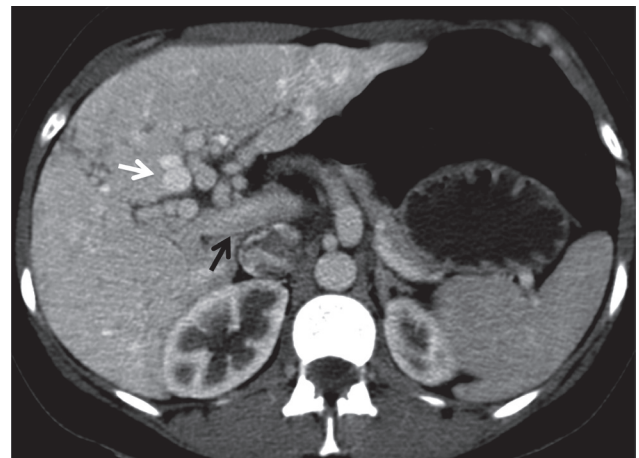


Figura 4 - TC multifásico hepático (fase arterial tardia) revela opacificação das veias supra-hepáticas (seta branca) antes da opacificação da veia porta (seta preta), num tempo em que ainda não deveria haver contraste nas veias supra-hepáticas. Este aspecto é sugestivo de 'shunt' artério-sistêmico.

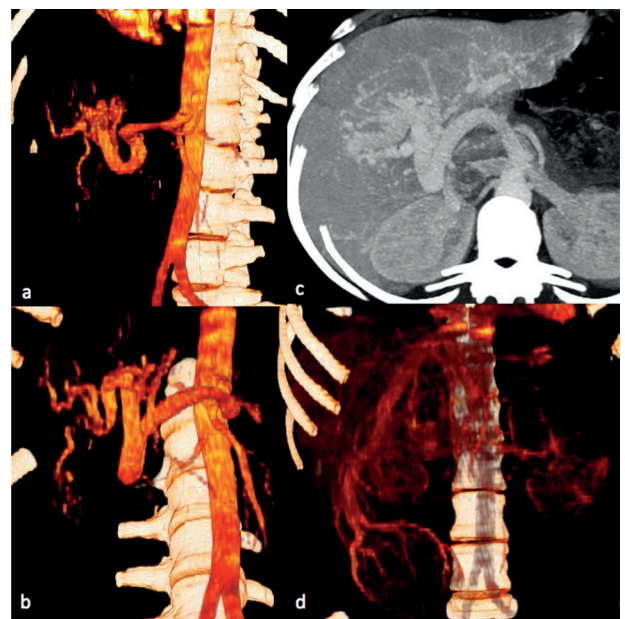


Figura 5 - TC multifásico hepático com reconstruções multiplanares MIP com fatias de grande espessura e CLUT (color look-up tables) para estudos angiográficos. As alíneas a) e b) demonstram a marcada tortuosidade e ectasia do tronco celíaco, artéria hepática e dos seus ramos intrahepáticos. Alínea c) demonstra uma visão geral das alterações vasculares intrahepáticas. Alínea d) revela fluxo supra-hepático precoce, antes do fluxo portal, e a drenagem de um HNF no contorno hepático inferior do lobo direito.

## DISCUSSÃO

O envolvimento hepático na THH é apresentado como ocorrendo entre 8 e 78% dos casos em diferentes séries. Esta discrepância poderá estar em relação com a fraca fiabilidade do diagnóstico por critérios clínicos numa doença normalmente assintomática<sup>2,4,6</sup>. De facto, apenas 8% dos doentes com envolvimento hepático se tornam sintomáticos, sendo estes predominantemente do sexo feminino<sup>4,5</sup>. Apesar de não se conhecer uma correlação clara, o envolvimento hepático parece ser mais frequente na mutação do gene ALK-1 e raro na mutação do gene ENG<sup>5</sup>.

A doença hepática traduz-se, tal como noutras topografias, por lesões vasculares que vão desde pequenas telangiectasias até malformações artério-venosas volumosas e de alto fluxo. Dada a vascularização única do fígado, podem ocorrer 'shunts' entre a artéria hepática e as veias supra-hepáticas ('shunts' artério-sistémicos), a artéria hepática e a veia porta ('shunts' artério-portais) e a veia porta e as veias supra-hepáticas ('shunts' porto-sistémicos). Os três tipos de 'shunt' podem coexistir mas normalmente ocorre um tipo predominante<sup>5</sup>.

'Shunts' artério-venosos (quer dirigidos para o sistema porta quer para a circulação supra-hepática) resultam num aumento do fluxo arterial e consequente ectasia da artéria hepática, mesmo na fase inicial caracterizada por telangiectasias microscópicas. Com a evolução da doença, a artéria torna-se tortuosa e até aneurismática<sup>4</sup>.

Os 'shunts' artério-portais são os mais comuns e localizam-se tipicamente em topografia sub-capsular ou periférica. Estes resultam num desvio de sangue do sistema arterial para o sistema porta, de tal forma que nestes doentes, uma veia porta dilatada (>13mm) não é um sinal definitivo de hipertensão portal, podendo corresponder apenas ao acréscimo de fluxo neste vaso<sup>3</sup>. As alterações transitórias da perfusão hepática são geralmente uma consequência da dupla vascularização hepática, sendo a causa mais frequente a redução do fluxo portal (por trombose ou compressão extrínseca). Em doentes com HTT, os 'shunts' artério-portais podem contribuir para estas alterações, sendo por isso reconhecidos como um sinal indireto da sua presença<sup>3</sup>.

Os 'shunts' artério-sistémicos são raros e frequentemente associados a 'shunts' artério-portais<sup>3</sup>.

Os 'shunts' porto-sistémicos também são raros e, na sua presença, o fluxo sanguíneo é desviado do sistema porta tornando o fígado apenas irrigado pela artéria hepática. Este desvio eleva o risco de enfarte hepático, potencialmente fatal no caso de tentativa de embolização arterial. Se houver um predomínio de 'shunts' artério-sistémicos, os 'shunts' porto-sistémicos tornam-se difíceis de visualizar por 'contaminação' de contraste das veias supra-hepáticas<sup>3</sup>.

### *Avaliação clínica do envolvimento hepático na HTT*

As manifestações clínicas específicas parecem depender do tipo de 'shunt' dominante. 'Shunts' artério-sistémicos condicionam uma circulação hiperdinâmica e eventualmente levam a falência cardíaca de alto débito, a manifestação inicial mais frequente e que afecta principalmente mulheres de meia idade<sup>5</sup>. 'Shunts' artério-portais provocam hipertensão portal (HTP), alterações regenerativas e fibrose, em geral diagnosticado erradamente como cirrose<sup>1,4,6</sup>. A HTP ocorre por vol-

ta da sétima década tanto em homens como em mulheres. A sua etiologia resulta quer do aumento do fluxo através dos 'shunts' quer da compressão venosa condicionada pelos nódulos regenerativos<sup>5</sup>. Atividade regenerativa é comum e está associada a hiperplasia nodular regenerativa (HNR ou pseudo-cirrose) e hiperplasia nodular focal (HNF)<sup>3</sup>. A incidência de HNF é cerca de 100 vezes mais frequente em doentes com THH que na população geral. Num fígado nodular a HNF pode ser erradamente diagnosticada como carcinoma hepatocelular (CHC)<sup>1,4,6</sup>. O diagnóstico diferencial torna-se ainda mais confuso porque os 'shunts' artério-portais são frequentes quer na cirrose, quer no CHC<sup>3</sup>. Uma história clínica detalhada e a investigação imagiológica permitem o diagnóstico e evitam a confirmação histológica, a qual é frequentemente menos informativa, por vezes mal interpretada e representa um risco hemorrágico significativo<sup>5</sup>.

Os sintomas biliares ocorrem exclusivamente em mulheres e estão associados a dilatação, estenoses e quistos do sistema biliar. A incidência destas alterações varia significativamente com diferentes estudos, facto que poderá estar relacionado com o seu surgimento apenas num estado mais avançado da doença<sup>7</sup>. Estes sintomas traduzem isquemia resultante de hipoperfusão dos plexos peribiliares, por fenómenos de roubo, com potencial necrose hepática e biliar catastrófica<sup>1,5</sup>. A dilatação focal dos ductos biliares também podem ser causados por compressão extrínseca da árvore biliar, quer por massas vasculares quer por uma artéria hepática ectasiada<sup>2</sup>.

Apesar do conceito elegante, Wu et al. não conseguiram demonstrar uma correlação convincente entre os achados de TC multifásicos do fígado e os sintomas dos doentes, numa série de 24 casos ao longo de 10 anos. Nessa série, apesar de se identificar um tipo de 'shunt' predominante em 71% dos casos, em apenas 54% dos casos foi possível prever o subtipo clínico, mesmo constatando-se 'shunts' artério-portais com maior frequência em doentes com sintomas de HTP<sup>7</sup>.

Outras manifestações da doença incluem 'shunts' extra-hepáticos, encefalopatia porto-sistémica hepática (tipo B), angina mesentérica, cirrose secundária a colangite necrotizante extensa, hemobilia e falência hepática<sup>2,3,5,6</sup>.

Os critérios de Curação permitem o seu diagnóstico com base no reconhecimento de<sup>1</sup> epistaxis recorrentes e espontâneas,<sup>2</sup> telangiectasias muco-cutâneas (envolvendo topografias características como os lábios, a cavidade oral, os dedos e o nariz),<sup>3</sup> lesões viscerais (envolvendo o aparelho gastrointestinal, o fígado, o cérebro ou a medula espinhal) e<sup>4</sup> uma história familiar conhecida<sup>4,5</sup>. A presença de 3 critérios torna o diagnóstico definitivo e a presença de 2 critérios torna-o provável.

Analiticamente, o envolvimento hepático traduz-se pelo aumento de 3 a 10 vezes da fosfatase alcalina e da  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase em relação com colestase anictérica, a qual geralmente se correlaciona com a gravidade da malformação vascular<sup>4</sup>.

### *Achados imagiológicos*

O rastreio do envolvimento hepático em pacientes assintomáticos não está formalmente recomendado, excepto quando a sua identificação permita o diagnóstico definitivo pelos critérios de Curação<sup>4</sup>. Num doente com o diagnóstico baseado nos restantes critérios, o rastreio do envolvimento hepático não é recomendado uma vez que este será sintomático ou



necessitará de terapêutica apenas numa pequena percentagem dos casos. No entanto, tendo em conta a gravidade das complicações (potencialmente fatais) relacionadas com as malformações vasculares hepáticas, pode-se argumentar que esse rastreio iria permitir identificar doentes em risco ainda na sua fase assintomática, orientar o seguimento destes doentes e programar eventuais opções terapêuticas<sup>3-5</sup>.

O ecodoppler cor é o método de rastreio de eleição na pesquisa de envolvimento hepático em doentes com THH. Este exame permite uma avaliação qualitativa e quantitativa dos fluxos arterial, venoso supra-hepático e portal, demonstrando com facilidade a presença de 'shunts' e malformações intra-hepáticas<sup>3,9</sup>. Uma artéria hepática dilatada (>7mm, Fig. 1) e a hipervascularização intra-hepática (Fig. 2) são sinais diagnósticos com elevado grau de sensibilidade e especificidade que podem ser detectados na fase inicial do envolvimento hepático<sup>4,6</sup>. Por vezes é ainda possível definir por ecodoppler um padrão arterializado das veias supra-hepáticas (em casos graves) ou veia porta<sup>4,6,8</sup>. Buscarini et al.<sup>10</sup> publicaram uma classificação das malformações vasculares hepáticas com base nos achados de ecodoppler, sugerindo diferentes tipos de seguimento consoante a gravidade destas (Tabela 1). Segundo esta classificação, os estados iniciais (estados 0+, 1 e 2) não necessitam de terapia nem de estudos complementares adicionais, enquanto os estados mais avançados (estados 3 e 4) devem ser avaliados periodicamente com ecografia para avaliar a função e a sobrecarga cardíaca bem como a pressão da artéria pulmonar<sup>4,9</sup>. A identificação de 'shunts' artério-portais deverá motivar uma endoscopia alta para identificar varizes gastroesofágicas<sup>4</sup>.

Tabela 1 - Classificação da gravidade das malformações vasculares hepáticas

0+	Diâmetro da artéria hepática entre 5 e 6mm e/ou Velocidade pico-sistólica (VPS) > 80cm/s e/ou índice de resistência (IR) < 0,55 e/ou Hipervascularização hepática periférica
1	Dilatação da artéria hepática (> 6mm) apenas no seu segmento extra-hepático e VPS > 80cm/s e/ou IR < 0,55
2	Dilatação da artéria hepática nos seus segmento intra e extra-hepático (sinal do duplo canal) e VPS > 80cm/s Podem coexistir alterações do fluxo moderadas das veias porta ou supra-hepáticas
3	Alterações complexas da artéria hepática e dos seus ramos com marcada tortuosidade e alterações do fluxo, associada a: Dilatação moderada das veias porta e/ou supra- hepáticas e/ou Alteração do fluxo das veias porta e/ou supra-hepáticas
4	'Shunt' artério-venoso descompensado com evidência de: Dilatação marcada das veias porta e/ ou supra-hepáticas Alterações marcadas do fluxo quer nas artérias quer nas veias

O estudo hepático tomodensitométrico multifásico com contraste iodado endovenoso é particularmente informati-

vo nestes doentes podendo o diagnóstico ser afirmado na presença de telangiectasias hepáticas difusas e dilatação da artéria hepática comum<sup>7,2</sup>. Durante a fase arterial é possível demonstrar a circulação arterial intra e extra-hepática, distinguindo este síndrome da congestão hepática<sup>2</sup>. Na fase arterial precoce podem ser identificadas malformações vasculares microscópicas como pequenas áreas hipercaptantes (Fig. 3) e a presença de 'shunts' artério-venosos pelo preenchimento precoce das veias porta (artério-porta) e supra-hepáticas (artério-sistémicas, Fig. 4)<sup>2,4</sup>. A redistribuição do fluxo condicionado por um 'shunt' artério-portal induz, na fase arterial precoce, um aumento na captação de contraste e uma redução do fluxo portal (não arterializado), traduzindo-se em áreas de parênquima hipercaptantes que se tornam isocaptantes na fase venosa portal. Estas áreas fazem diagnóstico diferencial (e por vezes tornando-se indistinguíveis) com pequenas lesões de CHC<sup>3</sup>. Outras lesões vasculares como as telangiectasias (definidas como medindo <10mm e sendo predominantemente periféricas) e massas vasculares confluentes (medindo >10mm) contribuem igualmente para esta heterogeneidade do parênquima hepático<sup>2,3</sup>. O recurso a reformatações multiplanares (Fig. 5) e projeções de máxima intensidade podem ajudar a tornar pequenas lesões vasculares mais conspícuas<sup>2</sup>. A fase venosa portal apresenta uma captação que poderá ser homo- ou heterogénea mas com evidência de dilatação da VCI e veia porta<sup>2</sup>.

A Ressonância Magnética (RMN), através de sequências ponderadas em T1 e T2, consegue demonstrar convenientemente malformações vasculares hepáticas. A angioRM e o uso de contraste paramagnético conseguem melhorar significativamente a qualidade da imagem, particularmente com recurso a contraste endovascular como o gadofosveset trisodum. Estas técnicas permitem o estudo angiográfico sem recurso a contraste iodado, possibilitando o estudo de doentes atópicos ou com insuficiência renal<sup>9</sup>. A RMN permite igualmente caracterizar a doença hepática determinando a extensão de fibrose e cirrose (com recurso a sequências ponderadas em T2), de infiltração esteatósica (usando o artefacto de 'chemical shift') e identificar telangiectasias (com recurso a sequências dinâmicas de eco-gradiente ponderadas em T1). Estão igualmente disponíveis técnicas para medição de fluxos por RMN<sup>9</sup>.

A angiografia, que já foi em tempos a técnica charneira do diagnóstico de THH, está atualmente limitada ao estudo pré-transplante e a medições hemodinâmicas, dado os avanços nas capacidades de estudos angiográficos por TC ou RMN<sup>3</sup>. No entanto, esta ainda poderá ser útil identificando alterações vasculares associadas como, por exemplo, estenose do tronco celíaco e artéria esplénica e malformações das artérias mesentéricas e artéria renal direita com drenagem direta para as veias supra-hepáticas<sup>4</sup>.

#### Tratamento

O prognóstico é geralmente bom com tratamento conservador, o qual é baseado em suplementos de ferro e transfusões sanguíneas<sup>2</sup>.

O transplante hepático é a única opção curativa disponível. No entanto está associada a um risco excessivo de hemorragia intraoperatória<sup>1</sup> e eventualmente a recorrência das alterações no enxerto<sup>5,6</sup>.

A embolização ou laqueação cirúrgica da artéria hepática poderá ser útil no caso de falência cardíaca ou angina mesentérica mas o seu uso é controverso. Estas técnicas apresentam um resultado imprevisível e podem estar associadas a necrose hepática ou biliar pela presença de 'shunts' porto-

-venosos<sup>1,3,5</sup>. Atualmente estes procedimentos são considerados paliativos e apenas efectuados em doentes que não sejam candidatos a transplante hepático<sup>5</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. Garcia-Tsao G, Korzenik JR, Young L, Henderson KJ, Jain D, Byrd B, et al. Liver disease in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *New England Journal of Medicine*. 2000; 343:931-6.
2. Torabi M, Hosseinzadeh K, Federle MP. CT of Nonneoplastic Hepatic Vascular and Perfusion Disorders. *Radiographics*. 2008; 28:1967-82.
3. Memeo M, Ianora AAS, Scardapane A, Buonamico P, Sabba C, Angelelli G. Hepatic involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: CT findings. *Abdom Imaging*. 2004; 29:211-20.
4. Buscarini E, Danesino C, Olivieri C, Lupinacci G, Zambelli A. Liver involvement in hereditary haemorrhagic telangiectasia or Rendu-Osler-Weber disease. *Dig Liver Dis*. 2005 ;37:635-45.
5. Garcia-Tsao G. Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT). *J Hepatol*. 2007;46:499-507.
6. Carette MF, Nedelcu C, Tassart M, Grange JD, Wislez M, Khalil A. Imaging of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Cardiovasc Interv Radiol*. 2009 ;32:745-57.
7. Wu, J.S., et al., Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: CT and clinical findings do not correlate in symptomatic patients. *AJR Am J Roentgenol*, 2006. 187: W399-405.
8. Weik C, Greiner L. The liver in hereditary hemorrhagic telangiectasia (Weber-Rendu-Osler disease). *Scand J Gastroenterol*. 1999; 34:1241-6.
9. Willinek WA, Hadizadeh D, von Falkenhausen M, Koscielny A, Wolff M, Schepke M, et al. Magnetic resonance (MR) imaging and MR angiography for evaluation and follow-up of hepatic artery banding in patients with hepatic involvement of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Abdom Imaging*. 2006; 31:694-700.
10. Buscarini E, Danesino C, Olivieri C, Lupinacci G, De Grazia F, Reduzzi L, et al. Doppler ultrasonographic grading of hepatic vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: results of extensive screening. *Ultraschall Med*. 2004. 25: 348-55.