

# Enfermedades vasculares hepáticas

HIPERTENSIÓN PORTAL IDIOPÁTICA *pág. 223*

## Puntos clave

Las malformaciones vasculares hepáticas son frecuentes en pacientes con telangiectasia hemorrágica hereditaria. Sin embargo, éstas son asintomáticas en la mayoría.

El cribado de pacientes asintomáticos en búsqueda de malformaciones vasculares hepáticas no está justificado, puesto que no existe tratamiento que prevenga su progresión a una fase sintomática.

En pacientes sintomáticos, el diagnóstico debe hacerse con estudios no invasivos de imagen como lo son la ultrasonografía Doppler y la tomografía computarizada. La biopsia hepática no es útil y puede ser peligrosa.

El tratamiento en pacientes sintomáticos depende del tipo de presentación clínica. La embolización de la arteria hepática debe evitarse. El trasplante hepático debe valorarse de manera individual.

## Telangiectasia hemorrágica hereditaria

GUADALUPE GARCÍA-TSAO

Section of Digestive Diseases, Yale University School of Medicine, New Haven, CT and VA Connecticut Health Care System, West Haven, CT, Estados Unidos.

La telangiectasia hemorrágica hereditaria (THH) o enfermedad de Rendu-Osler-Weber es una enfermedad genética (1 caso por 5.000-8.000 habitantes) con un patrón de herencia autosómico dominante, caracterizada por la presencia de malformaciones arteriovenosas generalizadas: cutáneas, mucosas y viscerales (que pueden ocurrir en el pulmón, el cerebro o el hígado).

En la mayoría de las familias afectadas por THH existe una mutación en uno de los 2 genes siguientes: *a)* el gen de la endogлина, que es causante de la THH tipo 1, la forma más grave de la enfermedad<sup>1</sup>, y *b)* el gen de la *activin receptor-like kinase* tipo 1, que es causante de la forma más frecuente de THH, la tipo 2. Ambos genes codifican proteínas de membrana que forman parte de las señales celulares del factor de crecimiento transformador beta y que se expresan predominantemente en el endotelio vascular<sup>2</sup>.

Las malformaciones vasculares hepáticas (MVH), particularmente las formas sintomáticas, son más comunes en la THH tipo 2<sup>3</sup>. Las MVH afectan al hígado de manera generalizada y varían en tamaño, desde malformaciones microscópicas y telangiectasias de 1-2 mm, hasta malformaciones vasculares obvias<sup>4,6</sup>. Las MVH están presentes hasta en un 84% de pacientes que presentan THH<sup>7-9</sup>, con una mayor prevalencia en pacientes mayores de 40 años<sup>9</sup>.

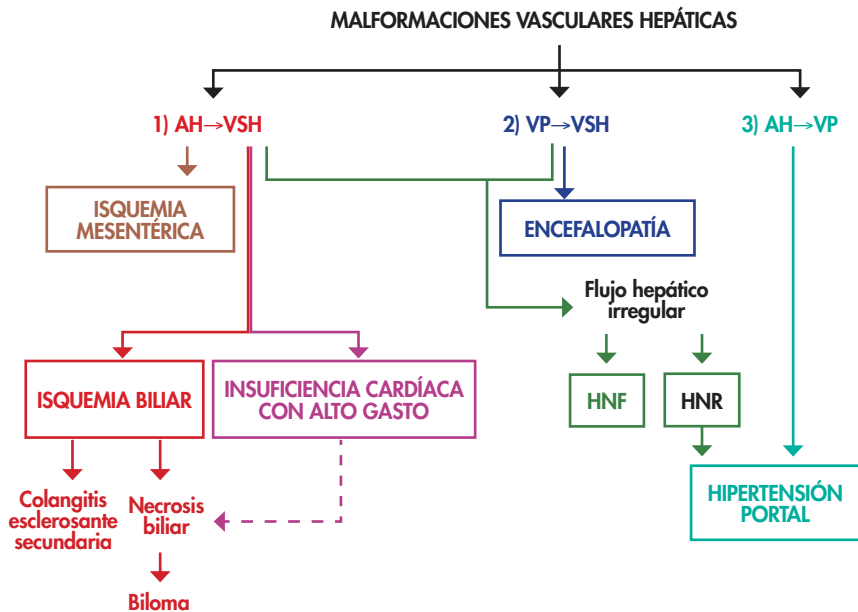
Dadas las particularidades de la circulación hepática, existen 3 tipos de MVH: entre la arteria hepática y la vena suprahepática (comunicación arterio-venosa), entre la vena porta y la vena suprahepática (comunicación porto-venosa o porto-sistémica) y entre la arteria hepática y la vena porta (comunicación arterio-portal). Los tres tipos de comunicaciones pueden coexistir en la THH (fig. 1).

Sólo un 5-8% de los pacientes con THH y MVH tienen síntomas relacionados con los cortocircuitos anormales<sup>7-10</sup>. Es importante se-

ñalar que los síntomas secundarios a MVH no ocurren antes de los 30 años de edad y predominan en el sexo femenino<sup>11</sup>. Las tres presentaciones clínicas más frecuentes son: insuficiencia cardíaca con alto gasto, hipertensión portal e isquemia biliar<sup>12</sup>. Más infrecuentes, y generalmente asociadas a las anteriores, son la isquemia mesentérica y la encefalopatía portosistémica. Las presentaciones pueden ocurrir simultáneamente y tienen exacerbaciones y remisiones espontáneas<sup>12</sup>.

## Insuficiencia cardíaca con alto gasto

Esta es la presentación más frecuente y se caracteriza por disnea de esfuerzo, disnea paroxística nocturna, ortopnea, ascitis o edema. Un soplo en el área hepática puede auscultarse en la mitad de los casos<sup>11</sup>. La epistaxis, un síntoma común en pacientes con THH, es más grave una vez que el paciente desarrolla insuficiencia cardíaca<sup>13</sup>. Fisiopatológicamente, la insuficiencia cardíaca resulta de comunicaciones arteriohepáticas que conducen a un estado circulatorio hiperdinámico, que eventualmente lleva a la insuficiencia cardíaca (fig. 1). En mujeres jóvenes, ésta puede desencadenarse por el embarazo, que en sí es un estado circulatorio hiperdinámico<sup>14</sup>. Un estudio reciente demuestra que, por ultrasonidos, el tamaño de la arteria hepática y la presencia de lesiones de hiperplasia nodular focal (HNF) son factores independientes que predicen la presencia de gasto cardíaco alto<sup>15</sup>. Esto resulta lógico ya que una arteria hepática aumentada de tamaño refleja una mayor cantidad de cortocircuitos arteriohepáticos y la HNF está relacionada también con cortocircuitos arteriovenosos de un mayor flujo en la región del HNF comparado con el parénquima hepático vecino<sup>16,17</sup> (fig. 1).



**Figura 1.** Fisiopatología de las diferentes presentaciones clínicas de las malformaciones vasculares hepáticas en la telangiectasia hemorrágica hereditaria. El tipo de cortocircuito y la presentación clínica pueden variar en el tiempo en un mismo paciente. AH: arteria hepática; HNF: hiperplasia nodular focal; HNR: hiperplasia nodular regenerativa; VP: vena porta; VSH: vena suprahepática.

## Hipertensión portal

Esta es la segunda presentación más frecuente y resulta ya sea de cortocircuitos arterio-portales (que llevan al desarrollo de fibrosis portal) y/o del desarrollo de hiperplasia nodular regenerativa, que resulta de un flujo hepático irregular. El síntoma más frecuente es la ascitis, pero también se puede presentar con varices y hemorragia variceal. Estos pacientes parecen tener un mayor riesgo de hemorragia por malformaciones arteriovenosas gastrointestinales<sup>12</sup>. El gradiente de presión de la vena suprahepática se encuentra elevado. Cabe destacar que la función hepática es totalmente normal y el recuento plaquetario es más bien elevado, lo cual es útil para descartar el diagnóstico erróneo de cirrosis que se hace frecuentemente en estos casos.

## Isquemia biliar

Esta presentación se caracteriza por la presencia de áreas estenóticas biliares (colangitis esclerosante secundaria o por la presencia de quistes biliares que resultan de necrosis biliar (biloma) (fig. 1). Se caracteriza por dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen y por colestasis (con o sin ictericia o colangitis)<sup>11</sup>. El embarazo puede precipitar estos síntomas<sup>18</sup>. En algunos casos, el dolor se resuelve espontáneamente, mientras que en otros se hace crónico y resistente al tratamiento con narcóticos<sup>12</sup>. La presentación biliar es el resultado de una isquemia

biliar debido a cortocircuitos arteriohepáticos que secuestran sangre de la arteria hepática que normalmente iría al plexo peribiliar, que es el único que nutre las vías biliares. En su forma más extrema, la isquemia biliar conduce a necrosis biliar y hepatocelular, una situación catastrófica que se ha denominado “desintegración” hepática<sup>19</sup> y se caracteriza por dolor súbito en el cuadrante superior derecho abdominal y el desarrollo de colangitis, sepsis, insuficiencia hepática o hemorragia intrahepática. Las otras presentaciones menos comunes son la encefalopatía portosistémica (similar a la que ocurre en el paciente cirrótico), debida a cortocircuitos portosistémicos, y la angina abdominal debido al “robo” de sangre de la arteria mesentérica a la arteria hepática a través de arterias pancreatoduodenales<sup>20,21</sup> (fig. 1).

## Diagnóstico

En pacientes con la sintomatología descrita anteriormente, el diagnóstico de MVH es fácil cuando el paciente ya tiene el diagnóstico de THH. El diagnóstico es difícil en pacientes sintomáticos en quienes no se ha establecido el diagnóstico de THH. En ellos, se requiere un alto grado de sospecha clínica y la presencia de una historia personal o familiar de epistaxis, telangiectasias, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular o enfermedad hepática debe hacer sospechar la presencia de MVH en THH. En pacientes con MVH difusas (con o sin sín-

## Lectura rápida



La telangiectasia hemorrágica hereditaria (THH) es una enfermedad congénita autosómica dominante caracterizada por malformaciones arteriovenosas en piel, mucosas oral y gastrointestinal, y en diferentes vísceras, incluido el hígado.

Las malformaciones vasculares hepáticas están presentes en más del 80% de los pacientes afectados de THH y son de 3 tipos: arteriovenosas, arterioportales y portosistémicas.

Sólo el 6-8% de los pacientes con malformaciones vasculares hepáticas tienen síntomas y éstos no ocurren antes de los 25 años de edad.

Las presentaciones clínicas más frecuentes son: insuficiencia cardíaca de gasto alto, hipertensión portal e isquemia/necrosis biliar. Éstas pueden ocurrir simultánea o consecutivamente en un mismo paciente.

La insuficiencia cardíaca de gasto alto es secundaria a cortocircuitos arteriovenosos que llevan a una circulación hiperdinámica. Además del tratamiento estándar, se debe poner atención en corregir la anemia y las arritmias.

La hipertensión portal es secundaria a cortocircuitos arterio-portales o a la presencia de hiperplasia nodular regenerativa. Se presenta sobre todo con ascitis y con una elevada presión sinusoidal (gradiente de presión de la vena suprahepática).



## Lectura rápida



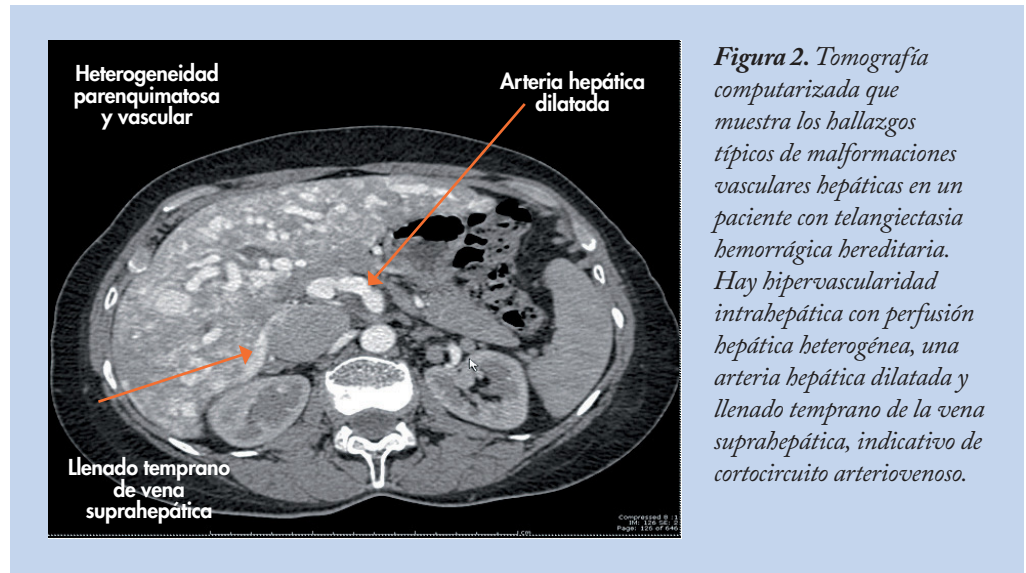
La isquemia biliar es secundaria a cortocircuitos arteriovenosos que le "roban" flujo sanguíneo arterial hepático al plexo peribiliar. Puede manifestarse como una colangitis esclerosante secundaria (menos frecuente) o como un biloma (que resulta de necrosis biliar). Se presenta principalmente con dolor abdominal y colestasis.

Otras presentaciones menos frecuentes son la encefalopatía portosistémica y la isquemia mesentérica, que resulta de un "robo" de sangre arterial mesentérica hacia la arteria hepática dilatada.

Son frecuentes las lesiones que resultan de un flujo sanguíneo irregular hepático, como la hiperplasia nodular focal y la hiperplasia nodular regenerativa.

El diagnóstico se hace mediante estudios de imagen, ultrasonido Doppler o tomografía computarizada, que muestran una arteria hepática muy dilatada, hipervascularidad y una perfusión hepática heterogénea.

El tratamiento es sintomático, siguiendo las mismas recomendaciones de pacientes sin THH. El trasplante hepático debe considerarse en pacientes que no responden al tratamiento sintomático y en aquellos que desarrollan necrosis biliar aguda.



tomas) que no cumplen los criterios clínicos diagnósticos de THH<sup>22</sup>, el diagnóstico de THH se realiza apoyándose en pruebas genéticas.

Aunque la angiografía es la prueba de referencia en el diagnóstico de MVH, este diagnóstico puede establecerse fácilmente, particularmente en pacientes sintomáticos, con métodos menos invasivos, como la ultrasonografía con Doppler (USD) y la tomografía computarizada (TC). Por USD, las anomalías que indican la presencia de MVH son una arteria hepática > 7 mm e hipervascularización intrahepática<sup>23</sup>. Por TC, todos los pacientes sintomáticos tienen una arteria hepática marcadamente dilatada y telangiectasias difusas que producen un patrón vascular de perfusión marcadamente heterogéneo<sup>24</sup> (fig. 2). El hígado puede ser nodular debido a una hiperplasia nodular regenerativa y frecuentemente se hace el diagnóstico equivocado de cirrosis. Las lesiones nodulares por HNF son más frecuentes que en la población general<sup>25</sup>.

El diagnóstico de MVH no se establece histológicamente, por lo tanto, la biopsia hepática no sólo no está indicada, sino que puede ser peligrosa en este contexto<sup>26</sup>.

La búsqueda de MVH en pacientes asintomáticos con THH no está indicada porque su prevalencia es alta y hasta ahora no existe ningún tratamiento que prevenga su progresión a una fase sintomática<sup>26,27</sup>.

## Tratamiento

Los pacientes asintomáticos no requieren tratamiento. En pacientes sintomáticos, el manejo depende del tipo de presentación clínica. Las recomendaciones terapéuticas están basadas en la opinión de expertos<sup>26-28</sup>.

La mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca con alto gasto responden al tratamien-

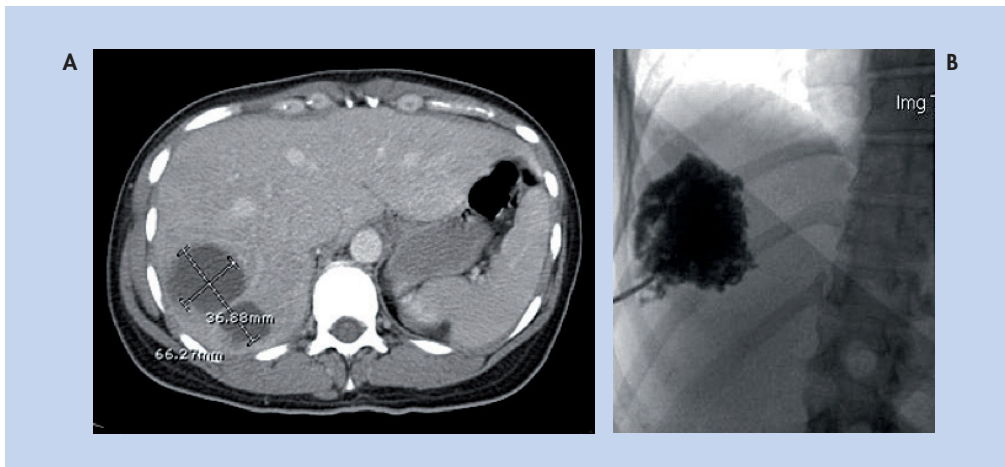
to habitual con restricción de sal, diuréticos, digoxina, fármacos vasoactivos, así como con tratamiento de la anemia y de arritmias que frecuentemente son el factor desencadenante.

El tratamiento de las complicaciones de la hipertensión portal es el mismo que el recomendado en pacientes con cirrosis<sup>29,30</sup>.

El dolor abdominal secundario a isquemia biliar se trata con analgésicos y la colangitis con antibióticos. Como en cualquier enfermedad colestásica, se recomienda el uso de ácido ursodeoxicólico a pesar de que no hay evidencia que demuestre un efecto benéfico. En pacientes con bilomas que no responden a tratamiento analgésico o que se infectan, se recomienda tratamiento crónico con drenaje biliar percutáneo y antibióticos. El drenaje se puede extraer una vez que la cavidad quística se haya reducido al mínimo y el paciente esté asintomático<sup>31</sup> (fig. 3).

La embolización transarterial o la ligadura quirúrgica de la arteria hepática se ha utilizado sobre todo en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, pero también en algunos casos de hipertensión portal y de isquemia mesentérica<sup>31</sup>. Aunque puede haber una mejoría en los síntomas, ésta es generalmente transitoria y en una tercera parte de los pacientes el tratamiento se asocia a necrosis biliar o hepática que lleva a la muerte o a trasplante<sup>32</sup>. Actualmente, se indica en pacientes que no son candidatos a trasplante hepático y quienes no responden a terapia médica intensiva. Está contraindicada en pacientes con cortocircuitos portosistémicos y en aquellos con isquemia biliar<sup>28</sup>.

El trasplante hepático se ha propuesto como el único tratamiento curativo de las MVH en THH. Aunque el procedimiento es demandante y se asocia a grandes pérdidas sanguíneas, el análisis de 40 pacientes trasplantados descritos por el Registro Europeo muestra una supervivencia del 80% en un tiempo mediano de segui-



**Figura 3.** A: tomografía computarizada que muestra una masa quística compatible con un biloma en una paciente con telangiectasia hemorrágica hereditaria que desarrolla dolor intenso en el cuadrante superior derecho. B: debido al desarrollo de fiebre y escalofríos, el biloma fue drenado percutáneamente. La inyección de contraste a través de la sonda de drenaje muestra el tamaño del biloma.

miento de 58 meses<sup>33</sup>. La supervivencia parece ser mejor en los pacientes que se trasplantan por insuficiencia cardíaca y peor en aquellos con hipertensión portal<sup>31</sup>. Hasta que se conozca más acerca de la historia natural de la enfermedad y sus factores pronósticos, la candidatura para trasplante se hace individualmente. Debe considerarse en pacientes con el síndrome de necrosis biliar aguda y en pacientes con insuficiencia cardíaca refractaria al tratamiento estándar<sup>34</sup>. Informes anecdóticos que usaron bevacizumab, un anticuerpo contra el factor de crecimiento vascular endotelial, han mostrado normalización del gasto cardíaco y disminución en el número de MVH en pacientes con THH e insuficiencia cardíaca avanzada<sup>35</sup>. Son necesarios más estudios experimentales y en humanos antes de recomendar este tratamiento. Los estudios utilizando estos fármacos, más que indicar un uso clínico, son esenciales para expandir el conocimiento de las vías moleculares que regulan los mecanismos de estabilización vascular y deben conducir a terapias racionales, efectivas y seguras en el tratamiento de MVH en THH<sup>36</sup>.

## Bibliografía

**GH** [www.ghcontinuada.com](http://www.ghcontinuada.com)  
Encontrará enlaces a los resúmenes de esta bibliografía

● Importante ●● Muy importante

- McAllister KA, Grogg KM, Johnson DW, et al. Endoglin, a TGF-beta binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1. *Nat Genet.* 1994;8:345-51.
- Johnson DW, Berg JN, Gallione CJ, et al. A second locus for hereditary hemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 12. *Genome Res.* 1995;5:21-8.

- García-Tsao G, Swanson KL. Hepatic vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: in search of predictors of significant disease. *Hepatology.* 2008;48:1377-9.
- Wanless IR, Gryfe A. Nodular transformation of the liver in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Arch Pathol Lab Med.* 1986;110:331-5.
- Sawabe M, Arai T, Esaki Y, et al. Three-dimensional organization of the hepatic microvasculature in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Arch Pathol Lab Med.* 2001;125:1219-23.
- Siddiki H, Doherty MG, Fletcher JG, et al. Abdominal findings in hereditary hemorrhagic telangiectasia: pictorial essay on 2D and 3D findings with isotropic multiphase CT. *Radiographics.* 2008;28:171-84.
- Buscarini E, Danesino C, Olivieri C, et al. Doppler ultrasonographic grading of hepatic vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia - results of extensive screening. *Ultraschall Med.* 2004;25:348-55.
- Ianora AA, Memeo M, Sabba C, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: multi-detector row helical CT assessment of hepatic involvement. *Radiology.* 2004;230:250-9.
- Buonamico P, Suppressa P, Lenato GM, et al. Liver involvement in a large cohort of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia: Echo-color-Doppler vs multislice computed tomography study. *J Hepatol.* 2008;48:811-2.
- Buscarini E, Buscarini L, Danesino C, et al. Hepatic vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: Doppler sonographic screening in a large family. *J Hepatol.* 1997;26:111-8.
- García-Tsao G. Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT). *J Hepatol.* 2007;46:499-507.
- García-Tsao G, Korzenik JR, Young L, et al. Liver disease in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med.* 2000;343:931-6.
- Khalid SK, Pershbacher J, Makan M, et al. Worsening of nose bleeding heralds high cardiac output state in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Med.* 2009;122:779.
- Livneh A, Langevitz P, Morag B, et al. Functionally reversible hepatic arteriovenous fistulas during pregnancy in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Southern Med J.* 1988;81:1047-9.
- Gincal R, Lesca G, Gelas-Dore B, et al. Evaluation of previously non-screened hereditary hemorrhagic telangiectasia patients shows frequent liver involvement and early cardiac consequences. *Hepatology.* 2008;48:1570-6.
- Wanless IR, Mawdsley C, Adams R. On the pathogenesis of focal nodular hyperplasia of the liver. *Hepatology.* 1985;5:1194-200.
- Bioulac-Sage P, Laumonier H, Cubel G, et al. Over-expression of glutamine synthase in focal nodular hyperplasia (part 1): Early stages in the formation support the hypothesis of a focal hyper-arterialisation with venous (portal and hepatic) and biliary damage. *Comp Hepatol.* 2008;7:2.
- Bauer T, Britton P, Lomas D, et al. Liver transplantation for hepatic arteriovenous malformation in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Hepatol.* 1995;22:586-90.
- Blewitt RW, Brown C M, Wyatt JI. The pathology of acute hepatic disintegration in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Histopathology.* 2003;42:265-9.

## Bibliografía recomendada

García-Tsao G, Korzenik JR, Young L, et al. Liver disease in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med.* 2000;343:931-6.

*La primera serie de casos en la que se describen cuidadosamente las tres principales presentaciones clínicas y se provee una base fístopatológica.*

García-Tsao G. Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT). *J Hepatol.* 2007;46:499-507.

*Este artículo comprende una revisión de la literatura científica de las malformaciones vasculares en la telangiectasia hemorrágica hereditaria, con especial atención a los síntomas, tratamiento y evolución de cada una de las presentaciones clínicas.*



## Bibliografía recomendada

Buscarini E, Plauchu H, García-Tsao G, et al. Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: consensus recommendations. *Liver Int.* 2006;26:1040-6.

*Este artículo resume las conclusiones de una conferencia internacional de consenso en cuanto al diagnóstico y tratamiento de las malformaciones vasculares hepáticas en telangiectasia hemorrágica hereditaria.*

Lerut J, Orlando G, Adam R, et al. Liver transplantation for hereditary hemorrhagic telangiectasia: report of the European Liver Transplant Registry. *Ann Surg.* 2006;244:854-64.

*La serie más grande de casos de malformaciones vasculares hepáticas en telangiectasia hemorrágica hereditaria tratadas con trasplante hepático.*

20. Odorico JS, Hakim MN, Becker YT, et al. Liver transplantation as definitive therapy for complications after arterial embolization for hepatic manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Liver Transplant Surg.* 1998;4:483-90.
21. Caselitz M, Wagner S, Chavan A, et al. Clinical outcome of transfemoral embolisation in patients with arteriovenous malformations of the liver in hereditary hemorrhagic telangiectasia (Weber-Rendu-Osler disease). *Gut.* 1998;42:123-6.
22. Shovlin CL, Hughes JM, Tuddenham EG, et al. A gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 9q3. *Nat Genet.* 1994;6:205-9.
23. Caselitz M, Bahr MJ, Bleck JS, et al. Sonographic criteria for the diagnosis of hepatic involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT). *Hepatology.* 2003;37:1139-46.
24. Wu JS, Saluja S, Garcia-Tsao G, 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.
25. Buscarini E, Danesino C, Plauchu H, et al. High prevalence of hepatic focal nodular hyperplasia in subjects with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Ultrasound Med Biol.* 2004;30:1089-97.
26. ●● Buscarini E, Plauchu H, Garcia-Tsao G, et al. Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: consensus recommendations. *Liver Int.* 2006;26:1040-6.
27. ●● Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, et al. International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *J Med Genet.* 2009 [Epub ahead of print].
28. DeLeve LD, Valla DC, Garcia-Tsao G. Vascular disorders of the liver. *Hepatology.* 2009;49:1729-64.
29. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology.* 2007;46:922-38.
30. Garcia-Tsao G, Lim JK. Management and treatment of patients with cirrhosis and portal hypertension: recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:1802-29.
31. Khalid SK, Garcia-Tsao G. Hepatic vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Sem Liv Dis.* 2008;28:247-58.
32. Bourgeois N, Delcour C, Deviere J, et al. Osler-Weber-Rendu disease associated with hepatic involvement and high output heart failure. *J Clin Gastroenterol.* 1990;12:236-7.
33. ●● Lerut J, Orlando G, Adam R, et al. Liver transplantation for hereditary hemorrhagic telangiectasia: report of the European Liver Transplant Registry. *Ann Surg.* 2006;244:854-64.
34. Garcia-Tsao G, Gish RG, Punch J. MELD exception for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Liver Transpl.* 2006; 12 Suppl 3:S108-9.
35. Mitchell A, Adams LA, MacQuillan G, et al. Bevacizumab reverses need for liver transplantation in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Liver Transpl.* 2008;14:210-3.
36. Akhurst RJ. Taking thalidomide out of rehab. *Nat Med.* 2010;16:370-2.