



VI Taller de Enfermedades Raras Pediátricas

Telangiectasia hemorrágica hereditaria. Presentación de caso y revisión de la literatura.

Hereditary hemorrhagic telangiectasia. Case presentation and literature review.

Dr. Juan Carlos Yanes Macias¹, Lic. Yureyka Milian Cruz², Dra. Heydi Osés Díaz³, Dra. Mery Rosa Betancourt Trujillo⁴, Geidy Valdez Quintero⁵

1. Especialista de II Grado en Pediatría. MSc. en Enfermedades Infecciosas. Profesor Asistente. Hospital Pediátrico Universitario Paquito González Cueto. Cienfuegos. Código de publicación <https://orcid.org/0000-0001-7188-4008>.
2. Licenciada en enfermería. Hospital Pediátrico Universitario Paquito González Cueto. Cienfuegos. <https://orcid.org/0000-0003-0216-7157>
3. Especialista de I Grado en Pediatría. Profesora instructora. Hospital Pediátrico Universitario Paquito González Cueto. Cienfuegos. <https://orcid.org/0000-0003-2539-7115>
4. Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Especialista de I Grado en Dermatología. MSc. en Atención Integral al Niño. Profesor Asistente. Hospital Pediátrico Universitario Paquito González Cueto. Cienfuegos. <https://orcid.org/0000-0001-8122-8792>
5. Especialista de I Grado en Pediatría. Hospital Pediátrico Universitario Paquito González Cueto. Cienfuegos. <https://orcid.org/0000-0001-7544-3170>

RESUMEN

Fundamento: la Telangiectasia hemorrágica hereditaria es una enfermedad genética rara, perteneciente al grupo de púrpuras angiopáticas de tipo congénito, caracterizada por lesiones vasculares, encontrándose frecuentemente la epistaxis y las telangiectasias en piel y mucosas, fístulas arteriovenosas y malformaciones vasculares en diferentes órganos o sistemas, raras en pediatría. Objetivo: se presenta el caso de un escolar de 9 años de edad con diagnóstico de Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria, reportándose por la baja frecuencia de esta patología; Hospital Pediátrico Universitario Paquito González Cueto de Cienfuegos. Actualmente el paciente se mantiene en seguimiento por consulta especializada de hematología sin complicaciones.

Palabras clave: telangiectasia hemorrágica hereditaria (HHT) o enfermedad de Rendu-Osler-Weber; escolar; reporte de caso.



INTRODUCCION

Los primeros casos descritos en 1864 y 1865 eran considerado una enfermedad benigna; un tipo de hemofilia con telangiectasias mucocutáneas. Henri Jules Rendú, en 1896, postula como etiología la existencia de una alteración a nivel de la pared de los capilares. William Bart Osler en 1901 y Frederick Parkes Weber en 1907 publicaron las primeras series de casos. En 1909, Frederick Hanes le nombro telangiectasia hemorrágica hereditaria ^{1,2}

La telangiectasia hemorrágica hereditaria (HHT) o enfermedad de Rendu-Osler-Weber es una enfermedad vascular multisistémicagenética con herencia autosómica dominante, se engloba dentro de las enfermedades raras o minoritarias cuya prevalencia oscila entre 1:5000 y 1:8000, con una incidencia de 1-2 por cada 100.000 personas, supenetrancia es variable pues no todos los pacientes presentan clínica similar, aunque pertenezcan a la misma familia, y los síntomas suelen aparecer progresivamente con la edad ¹⁻⁴

En su patogenia están identificados tres genes implicados en las malformaciones vasculares típicas de la enfermedad. La HHT tipo 1, resultado de la mutación del gen endogлина, en el brazo largo del cromosoma 9, responsable de las malformaciones arteriovenosas pulmonar y cerebral. La HHT tipo 2, resultado de la mutación del gen ACVRL1 en el brazo largo del cromosoma 12 con afectación hepática, existe una minoría que presentan la mutación en el gen MADH 4, en el cromosoma 18. Recientemente se ha descrito un nuevo síndrome de malformaciones capilares-malformaciones arteriovenosas con fenotipo familiar similar al de la HHT, causados por mutaciones del gen BMP9 (factor de crecimiento de la familia TGF- β que se fija directamente a ALK1 y endogлина que mantiene la estabilidad del endotelio) ¹⁻⁵

La epistaxis es el síntoma más frecuente, pueden ser muy recurrentes referido por más del 90% de los pacientes, suele iniciarse a edades tempranas y aumentar en frecuencia e intensidad con la edad, la pubertad o embarazo. ¹⁻⁶

La fragilidad de la pared vascular puede dar lugar a telangiectasias mucocutáneas o malformaciones arteriovenosas y fístulas, sobre todo en pulmones, hígado, sistema nervioso central y tracto gastrointestinal, lastelangiectasias mucocutáneas afectan a un 75% de los pacientes con HHT 1, suelen aparecer a partir de la segunda década de la vida y tienden a aumentar en número con la edad. ¹⁻⁶

PRESENTACION DE CASO.

Paciente de 8 años con antecedentes de déficit congénito de disacáridos e intolerancia a la lactosa, alergia a la proteína de la vaca, soja, huevo y alergia a la picadura de insecto. En el 2018 con 6 años de edad acude a consulta de dermatología por presentar lesiones vasculares pequeñas como arañas vasculares en las mejillas, labios. Posteriormente dichas lesiones se fueron incrementando apareciendo



en borde de los párpados, lengua, tercio superior del tórax, miembros superiores e inferiores, palma de las manos y algunas confluyen para formar pequeñas maculas de 0,5 cm aproximadamente de diámetro, siendo evaluado por consulta de hematología donde se remite al instituto de hematología realizándose el diagnósticoclínico por criterios de Curacao.

Hemograma: Hb: 12,3 g/l, Hto: 0,38, eritrosedimentación: 6 /h

Glicemia 5,1 mmol/l, TGP 14 U/L, TGO 21 U/L, LDH 451U/L, Ac ATG normal.

Lamina periférica: normocromia, normocitosis, leucocitos normales con linfocitosis ligera, plaquetas normales en número, desagregadas.

Coagulograma: T. Coagulación: 7 ½ min., T. Sangramiento: 1 ½ min, coagulo retráctil, TP normal, TTPk normal.

Sangre oculta en heces fecales: negativo.

Anticuerpos específicos contra el nucleosoma son negativos: 0,1 U/ml.

UTS abdominal: órganos del hemiabdomen superior normales. Ligeras adenomegalias en región peri umbilical. Nohepatoesplecnomegalia.

Laparoscopia exploratoria: el aspecto laparoscópico del hígado y bazo pudiera corresponderse con un proceso viral, adenopatías reactivas a proceso viral. No lesiones vasculares ni hemorrágicas.

Biopsia de piel: dermatitis espongiolita con ligera atrofia epidérmica, tapones foliculares y edema moderado de la dermis papilar con dilataciones leve de los vasos sanguíneos.

Tiene seguimiento por consulta especializada de hematología y tratamiento ambulatorio sin presentar complicaciones.

DISCUSION

La telangiectasia hemorrágica hereditaria (HHT) o Síndrome de Rendu-Osler-Weber es una enfermedad hereditaria autosómica dominante. Existen al menos cuatro genes diferentes mutados en la HHT.¹⁻⁶ Es recomendable elaborar un árbol genealógico de tres generaciones para detectar casos sospechosos.

El diagnóstico de sospecha: ante toda epistaxis recurrente se debe interrogar sobre antecedentes familiares, dado que suele ser el síntoma más precoz y principal motivo de consulta, la presencia de telangiectasias, visualizadas como pequeñas manchas rojas comúnmente localizadas en labios, palmas de las manos, pabellones auriculares, lecho ungueal, paladar, lengua y cara, como resultado de dilataciones focales en las vénulas post-capilares que se agrandan posteriormente, conectándose con las arteriolas dilatadas y dando lugar a la pérdida del lecho capilar. Por otra parte, las MAV se generan



a partir de pequeñas lesiones vasculares mediante un proceso progresivo de remodelado vascular, estos pacientes tienen una probabilidad cercana al 30% de presentar malformaciones arteriovenosas pulmonares, un 20% en el caso de malformaciones en el SNC, un 70% hepáticas y un 40% de lesiones gastrointestinales.¹⁻⁶

La epistaxis es el síntoma más frecuente, referido por más del 90% de los pacientes. Suele iniciarse a edades tempranas: el 46% a los 10 años, el 70% a los 20 años y el 100% a los 40 años, relacionadas también con la pubertad y el embarazo. Los episodios de epistaxis pueden ser muy recurrentes e importantes llegando a producir anemias ferropénicas graves. La zona más afectada por las malformaciones vasculares a nivel nasal suele ser el área de Kiesselbach, y se ha relacionado la intensidad de los sangrados nasales con la morfología de las telangiectasias y su localización en áreas posteriores de las fosas.¹⁻⁷

La afectación pulmonar se calcula en el 25-30% de pacientes con HHT presenta malformaciones arteriovenosas pulmonares. Estas lesiones provocan una comunicación directa entre la circulación pulmonar y la sistémica y pueden condicionar hipoxemia, infecciones del SNC en el contexto de bacteriemias con embolias sépticas paradójicas. También se ha descrito la potencial relación de la migraña con la presencia de malformaciones arteriovenosas pulmonares, la tercera parte de ellos presentan sintomatología (cianosis, platipnea o acropaquias) incluso a pesar de padecer hipoxemia crónica.¹⁻⁷

La afectación gastrointestinal secundaria a la HHT se diagnostica por la presencia de anemia ferropénica no justificada por la cuantía de las epistaxis (ausentes o moderadas), junto a la visualización de telangiectasias en el tracto digestivo, del 13% al 33% de los pacientes presentan hemorragia digestiva; siendo más habitual el sangrado crónico. Las telangiectasias se localizan en cualquier parte del tubo digestivo, más frecuente en estómago y duodeno, y suelen ser múltiples.¹⁻⁷ La afectación hepática se representará hasta el 30% de los pacientes, normalmente asintomática y caracterizada por la presencia de telangiectasias o masas vasculares confluentes.¹⁻⁷

El 10-20% de pacientes presenta malformaciones arteriovenosas cerebrales o en médula espinal, su pronóstico depende del tipo y localización de la lesión, las manifestaciones clínicas varían como cefalea, epilepsia y accidentes vasculares isquémicos o hemorrágicos, aunque la mayoría están asintomáticos.¹⁻⁵ A nivel espinal, las lesiones tienen sobre todo origen venoso; los sangrados más habituales son en edad pediátrica, de tipo hemorragia subaracnoidea, salvo cuando se afecta la vena espinal anterior, que es de localización subpial, provocando hematomielia, la clínica depende de la afectación medular, y puede llegar a cursar con paraplejia aguda grave.¹⁻⁸

El diagnóstico se establece mediante los criterios clínicos de Curaçao publicados 1999, con solo tres o bien por la identificación de la mutación causativa de la enfermedad.¹⁻⁸

- Presencia de telangiectasias múltiples en la cara, las manos y en la cavidad oral.
- Epistaxis espontánea y recurrente. Es frecuente el sangrado nasal nocturno.



- Malformaciones arteriovenosas con afectación visceral (pulmonar, cerebral, hepática, gastrointestinal o espinal).
- Antecedentes familiares de la enfermedad, al menos un familiar de primer grado.

Tres criterios indican diagnóstico cierto de HHT. Dos criterios hacen un caso posible.

El paciente cumple con dos de estos criterios, por lo que podemos plantear que presenta una Enfermedad de Rendú Osler Weber sin complicaciones asociadas.

No existe tratamiento definitivo, en el manejo se persigue atenuar los síntomas y mejorar la calidad de vida con el objetivo de disminuir el principal síntoma, el sangrado, enfocándose sobre todo en tratar la anemia ferropénica, los episodios de epistaxis y la prevención de complicaciones, con sintomatología más grave se puede optar por otros tratamientos multidisciplinarios, como inmunosupresores, antioxidantes, antifibrinolíticos, hormonales, embolizaciones, quirúrgicos, radioterapia, laser o de uso compasivo, todos ellos con una eficacia limitada y temporal.¹⁻¹⁰

El mejor tratamiento de las epistaxis leves es la aplicación diaria de lubricantes nasales y, en caso de sangrado nasal moderado, es aconsejable el empleo del láser, aunque para las formas severas pueden ser necesarios injertos de piel, suplementos de hierro oral o parenteral para el control de la anemia o bien las transfusiones sanguíneas.¹⁻¹⁰

El bevacizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante, es un fármaco antiangiogénico, usado principalmente como antineoplásico, que disminuye la progresión y la formación de nuevos vasos e inhibe el factor de crecimiento endotelial vascular, como la proliferación de células endoteliales, el crecimiento endotelial y causa la regresión de vasos existentes aumentando la muerte celular endotelial. Su uso intravenoso en dosis de 5-10mg/kg cada tres semanas en THH ha demostrado disminución de episodios de epistaxis y mejoría del alto gasto cardíaco secundario a malformación arteriovenosa y evita la necesidad de trasplante hepático después de seis meses de tratamiento en pacientes con compromiso hepático.¹¹

CONCLUSIONES

El síndrome de Osler-Weber-Rendu, o HHT, es una rara enfermedad multisistémica con una presentación clínica amplia y un riesgo sustancial de complicaciones, por lo que es importante el diagnóstico oportuno y se requiere consejo genético. Los médicos no siempre tienen un alto conocimiento de esta condición y a menudo no reconocen la enfermedad hasta el inicio de una grave amenaza para la vida y complicaciones, su supervivencia y tratamiento dependen del conocimiento acerca de la misma. Se presenta un paciente con diagnóstico de Telangiectasia hemorrágica hereditaria sin complicaciones asociadas.

BIBLIOGRAFIA



1. Ilshatovich ZD, Iskander C, Marat G, Vyacheslavovich KS. Rendu-Osler-Weber disease. Case report. Disponible en: www.dspace.kpfu.ru
2. González Escudero M, Sosa Estébanez M, Pérez Acosta N D. Telangiectasia hemorrágica hereditaria en una gestante. MEDISAN 2018; 22(1):65. Disponible en: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKewiK--bTtoT2AhUQRTABHY2zBUYQFnoECAQQAQ&url=http%3A%2F%2Fscielo.sld.cu%2Fpdf%2Fsan%2Fv22n1%2Fsan09221.pdf&usq=AOvVaw0EQQLybGwCvWZJfy7bcYv>
3. Sandoval-Martínez DK, García-Ayala E, Ramírez-Figueroa S, Torres-Rodríguez KJ, Velandia-Avenida MC, Villamizar-Castro JF, Villamizar-Peña LM, Quintero-Villamizar JA. SÍNDROME DE RENDU OSLER WEBER EN UNA ADOLESCENTE EN COLOMBIA. REPORTE DE UN CASO DE AUTOPSIA. Biosalud. 2018 Jan; 17(1):83-9. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1657-95502018000100083
4. Rodríguez de Córdoba S, Bernabéu C. Investigación multidisciplinar y traslacional en enfermedades raras. 2018. Disponible en: <https://digital.csic.es/handle/10261/173743>
5. Marietta LH, Ronny David PC, Birsy SR. Enfermedad de Rendú Osler Weber, diagnóstico mediante el interrogatorio y el examen físico. Inaniversariocimeq2021 2021 May 4. 2021. Disponible en: www.aniversariocimeq2021.sld.cu
6. Chin CJ, Rotenberg BW, Witterick IJ. Epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia: an evidence based review of surgical management. Journal of Otolaryngology-Head & Neck Surgery. 2016 Dec;45(1):1-7. Disponible en: <https://journalotohns.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40463-016-0116-8>
7. Rey GP, Camprubí QO, Navarro FC, Luján JM, José JV, Rey ME. Enfermedad de Rendu-Osler-Weber: Hallazgos en la TC de la afectación pulmonar y abdomen. Seram. 2021 May 18;1(1). Disponible en: www.piper.espacio-seram.com
8. Aubignat M, Salomon A, Chivot C, Delanghe F, Lecat B, Jeanjean P, Peltier J. Abscès cérébral et maladie de Rendu-Osler-Weber : pensez à rechercher des malformations artério-veineuses pulmonaires [Brain abscess and Osler-Weber-Rendu syndrome: Do not forget to look for pulmonary arteriovenous malformations]. Rev Med Interne. 2020 Nov; 41(11):776-779. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32723482/>
9. Mosquera-Klinger GA, Gálvez-Cárdenas K, Valencia AM. Diagnóstico y tratamiento de pacientes con telangiectasia hemorrágica hereditaria (síndrome de Rendu-Osler-Weber) en un hospital universitario en



Colombia. Revista colombiana de Gastroenterología. 2019 Jun;34(2):152-8. Disponible en:
http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572019000200152

10. Corujo Murga P. La enfermedad de Rendu-Osler-Weber (HHT) en Cantabria. 2018. Disponible en:
<https://repositorio.unican.es/xmlui/handle/10902/14302>

11. Ospina FE, Echeverri A, Posso-Osorio I, Jaimes L, Gutierrez J, Tobón GJ. Bevacizumab como tratamiento para telangiectasia hemorrágica hereditaria en niños: Reporte de caso Translated title (en): Bevacizumab as a treatment for hereditary hemorrhagic telangiectasia in children: a case report. Disponible en:
<https://colombiamedica.univalle.edu.co/index.php/comedica/article/download/2719/3382?inline=1>

Conflicto de intereses

Los autores declaran la no existencia de conflictos de intereses relacionados con el estudio.

Contribución de los autores

Idea conceptual, análisis, desarrollo, revisión crítica Juan Carlos Yanes Macías, Mery Rosa Betancourt Trujillo.

Revisión de la literatura: Dra. Heydi Osés Díaz, Lic. Yureyka Milian Cruz.

Escritura del artículo: Juan Carlos Yanes Macías, Geidy Valdez Quintero

Revisión crítica: Juan Carlos Yanes Macías, Dra. Heydi Osés Díaz