

SÍNDROME DE RENDU OSLER WEBER EN UNA ADOLESCENTE EN COLOMBIA. REPORTE DE UN CASO DE AUTOPSIA.

Diana Katherine Sandoval Martínez¹
Ernesto García Ayala²
Santiago Ramírez Figueroa³
Karen Julieth Torres Rodríguez³
María Camila Velandia Avendaño³
José Fernando Villamizar Castro³
Lorena Marcela Villamizar Peña³
Jonathan Andrés Quintero Villamizar³

RESUMEN

La telangiectasia hemorrágica hereditaria es una enfermedad genética rara, perteneciente al grupo de púrpuras angiopáticas de tipo congénito, caracterizada por lesiones vasculares, encontrando frecuentemente telangiectasias en piel y mucosa del tracto gastrointestinal, fístulas arteriovenosas pulmonares y malformaciones vasculares en sistema nervioso central. Su manifestación clínica más frecuente son las hemorragias del tracto respiratorio superior. Este es el caso de una adolescente de 13 años con hallazgos de hepatopatía crónica, esplenomegalia difusa, pancitopenia, fístulas arteriovenosas pulmonares, deterioro neurológico progresivo secundario a hemorragia subaracnoidea con posterior defunción. Se realizó autopsia médico-científica que reveló múltiples telangiectasias en mucosas, cirrosis de Osler, malformaciones arteriovenosas en polígono encefálico, hemorragia intraventricular con extensión subaracnoidea y bronconeumonía bibasal con pleuritis secundaria.

Palabras clave: telangiectasia hemorrágica hereditaria, adolescente, patología.

RENDU OSLER WEBER SYNDROME IN AN ADOLESCENT IN COLOMBIA. AN AUTOPSY CASE REPORT.

ABSTRACT

Hereditary hemorrhagic telangiectasia is a rare genetic disease, belonging to the group of congenital angiopathic purpuras. Vascular injuries characterize it, being the most frequent telangiectasia on the skin and the gastrointestinal tract mucosa, pulmonary arteriovenous fistulas and vascular malformations in the central nervous system. The most frequent clinical manifestations are hemorrhages from the upper respiratory tract. It is presented the case of a 13-year-old girl with findings of chronic liver disease, diffuse splenomegaly, pancytopenia, pulmonary arteriovenous fistulas, progressive neurological deterioration secondary to subarachnoid hemorrhage with subsequent death. A medical-scientific autopsy was carried out that revealed multiple telangiectasias in mucous membranes, Osler's cirrhosis, arteriovenous malformations in the brain polygon, intraventricular hemorrhage with subarachnoid extension, and bibasal bronchopneumonia with secondary pleuritis.

Key words: telangiectasia hereditary hemorrhagic, adolescent, pathology.

¹ Médica Patóloga. Docente, Departamento de Patología. Grupo de Patología Estructural, Funcional y Clínica de la Universidad Industrial de Santander (PAT-UIS). Universidad Industrial de Santander, Facultad de Salud, Escuela de Medicina. Bucaramanga, Colombia. E-mail: kt_sandoval@hotmail.com ORCID: 0000-0001-8290-7834

² Médico Patólogo. Docente, Departamento de Patología. Grupo de Patología Estructural, Funcional y Clínica de la Universidad Industrial de Santander (PAT-UIS). Universidad Industrial de Santander, Facultad de Salud, Escuela de Medicina. Bucaramanga, Colombia. E-mail: egarcia@uis.edu.co ORCID: 0000-0002-2074-0108

³ Estudiante de pregrado, Escuela de Medicina. Grupo de Patología Estructural, Funcional y Clínica de la Universidad Industrial de Santander (PAT-UIS). Universidad Industrial de Santander, Facultad de Salud. Bucaramanga, Colombia.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Rendu-Osler-Weber, también conocido como telangiectasia hemorrágica hereditaria (HHT), es una enfermedad genética de herencia autosómica dominante (1) con penetrancia incompleta (2), con una incidencia de 1-2 por cada 100.000 personas, distribuidas homogéneamente por raza y sexo (3). La clínica está caracterizada por la presencia de epistaxis recurrentes y espontáneas, de inicio en la edad infantil, instauración progresiva de telangiectasias mucocutáneas en labios, cavidad oral, nariz y dedos, asimismo el desarrollo de malformaciones arteriovenosas (MAV) viscerales, fundamentalmente pulmonares, gastrointestinales, hepáticas y del sistema nervioso central (1).

Las mutaciones a nivel de los genes de la endoglina (ENG), localizada en el cromosoma 9q33-q34, y del receptor de activina parecido a

quinasa (ALK1), ubicado en el cromosoma 12q13, se han considerado como causa principal en la mayoría de los casos de HHT. Dichas mutaciones dan lugar a alteraciones en el endotelio vascular de forma multisistémica (1).

El diagnóstico de la HHT se basa en los criterios de Curaçao (Tabla 1). Tres criterios de estos indican un diagnóstico definitivo del síndrome; dos un caso posible o sospechoso (3).

Este trabajo tuvo como objetivo presentar y describir el caso de una adolescente con diagnóstico *post mortem* de telangiectasia hemorrágica hereditaria, además de analizar las manifestaciones clínicas que se presentan en pacientes pertenecientes a este grupo etario por ser inespecíficas y generalmente asintomáticas, adicionalmente es una enfermedad infrecuente y con reporte de pocos casos en este grupo etario en el territorio colombiano (4).

Tabla 1. Criterios de Curaçao

Criterios de Curaçao	Descripción
Epistaxis	Espontáneas y recurrentes
Telangiectasias	Múltiples, en sitios característicos (labios, cavidad oral, nariz, dedos)
Lesiones viscerales	Telangiectasias gastrointestinales, MAV pulmonares, MAV hepáticas, MAV cerebrales y MAV espinales
Historia familiar	Primer grado diagnosticado con HHT

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de una adolescente de 13 años previamente sana, con clínica de un año de evolución consistente en disnea, emésis y palidez mucocutánea generalizada, con laboratorios que reportaron pancitopenia. Presentó un cuadro de dificultad respiratoria aguda, por lo que fue remitida a institución de segundo nivel donde estudios de imágenes diagnósticas revelaron

neumopatía intersticial difusa y hepatopatía crónica versus cirrosis con esplenomegalia difusa; por esta clínica se sospechaba enfermedad linfoproliferativa, la cual fue descartada a través de estudios histopatológicos. Presentó evolución tórpida con deterioro neurológico, somnolencia y episodios convulsivos, con desarrollo de afasia motora y hemiplejía derecha con tomografía computarizada de cráneo que reportó hemorragia subaracnoidea

en surcos de la arteria cerebral media izquierda y en la hoz interhemisférica frontal, además de imagen hiperdensa redondeada a nivel de la arteria cerebral media izquierda compatible con aneurisma. Posteriormente la paciente presentó cuadro de hipoxemia, se solicitó tomografía de tórax donde se evidenciaron infiltrados alveolares con predominio en el lóbulo inferior derecho y cultivo positivo para bacilos Gram negativos en lavado bronco alveolar. Adicionalmente, ecocardiograma transtorácico evidenció fístulas arteriovenosas pulmonares, desde arteria a vena. Finalmente, la paciente presentó un rápido deterioro clínico con choque refractario, por lo cual fallece.

Previa autorización de los padres y por desconocerse la causa de muerte se realizó autopsia médico-científica. En el examen externo se evidenció palidez mucocutánea asociada a ligera ictericia. A nivel del sistema nervioso central se identificaron dos malformaciones arteriovenosas en el polígono encefálico (arteria

cerebral media izquierda y arteria cerebelosa posterior izquierda), hemorragia subaracnoidea e intraparenquimatosa con extensión intraventricular a nivel de hemisferio izquierdo, además de hidrocefalia, edema cerebral y hernia subfalcial de izquierda a derecha (Figura 1). Se encontraron telangiectasias en lengua, mucosa gastrointestinal (esófago, estómago, intestino delgado y colon) y vesical (Figura 2). En el hígado los hallazgos fueron compatibles con cirrosis de Osler y telangiectasias portales con colestasis intrahepática (Figura 3). A nivel pulmonar se observó bronconeumonía bibasal con pleuritis secundaria, edema con formación de membranas hialinas asociado a neumonitis intersticial, fibrosis intersticial leve e hipertensión pulmonar incipiente. Se estableció como causa directa de la muerte las complicaciones derivadas de la hemorragia en el sistema nervioso central y se realizó un diagnóstico de HHT teniendo en cuenta los hallazgos anteriormente mencionados.

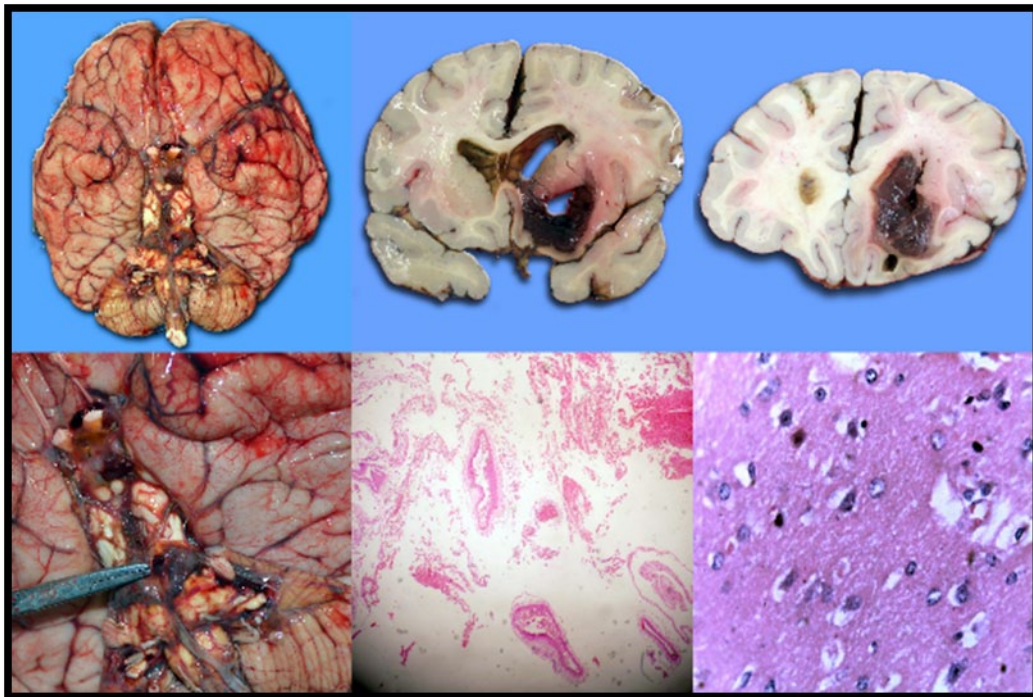


Figura 1. Encéfalo de aspecto edematoso con hemorragia intraparenquimatosa y presencia de malformación en AV. Microfotografías de la MAV y del edema cerebral.

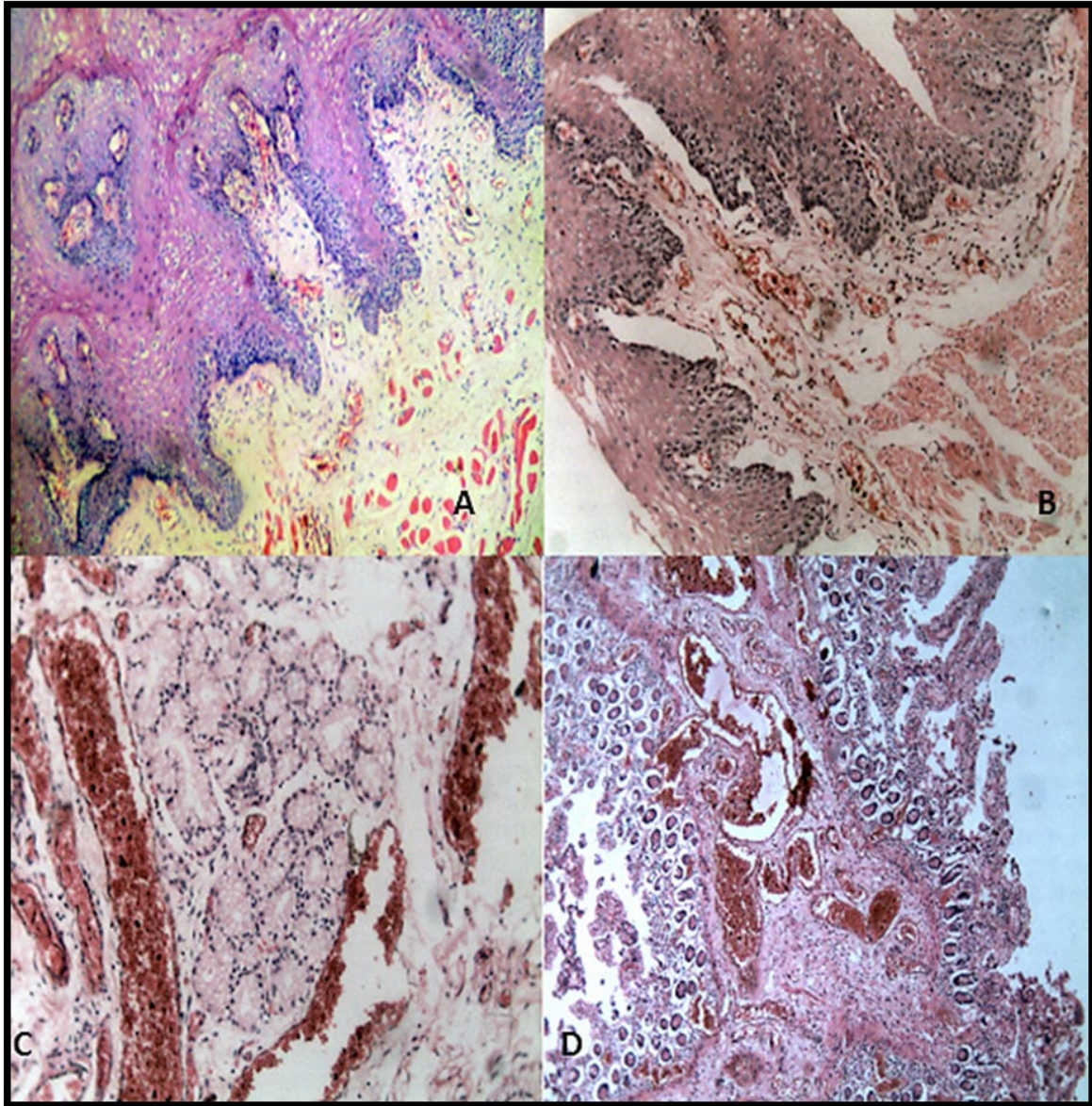


Figura 2. Microfotografía de sistema gastrointestinal. Se evidencian las dilataciones vasculares correspondientes a telangiectasias localizadas en lengua (A), esófago (B), duodeno (C) y yeyuno (D).

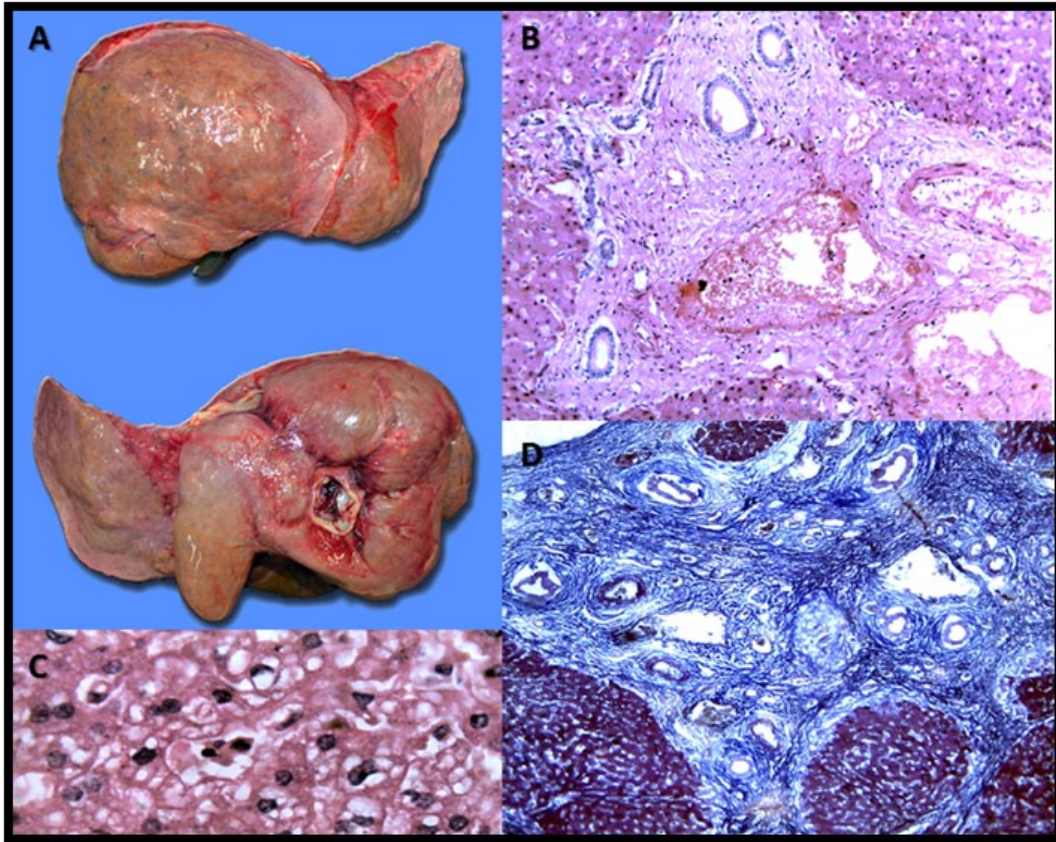


Figura 3. A) Aspecto nodular del hígado con peso de 890 g. B) Corte histológico con coloración de hematoxilina-eosina que muestra tríada portal con expansión fibrótica de la misma (fibrosis periportal) y proliferación de los ductos biliares. C) Detalle histológico de los hepatocitos con coloración de hematoxilina-eosina, en los que se reconocen vesículas esteatóticas y depósito de pigmento intracitoplasmático (colestasis intrahepática). D) Coloración de tricrómico de Masson, en la que se observan nódulos regenerativos de hepatocitos separados por tabiques fibrosos, lo que le confiere aspecto cirrótico al parénquima hepático.

DISCUSIÓN

El síndrome de Rendu-Osler-Weber o HHT se caracteriza por la presencia de telangiectasias mucocutáneas; su principal característica clínica es la epistaxis, la cual se presenta en el 90% de los casos; otro hallazgo clínico es el sangrado gastrointestinal presente en un 20 a 30% y malformaciones arteriovenosas, las cuales se localizan principalmente en pulmón, cerebro e hígado. Estas características

clínicas tienden a aparecer en la edad adulta, la mayoría cursan asintomáticos, y cuando se manifiesta se presentan con mayor frecuencia las malformaciones arteriovenosas en pulmón y cerebro, telangiectasias mucocutáneas y epistaxis; la presentación en niños aún no está bien definida (5-7).

En los niños y adolescentes el primer episodio puede ser potencialmente mortal (4). Las hemorragias cerebrales son comunes en

estos pacientes, por la gran prevalencia de malformaciones arteriovenosas en sistema nervioso central (8, 9). En el estudio realizado por Bharatha et al. (10) se demostró que la multiplicidad de malformaciones arteriovenosas en el cerebro es altamente predictiva de HHT.

Este fue el caso de una adolescente previamente sana, asintomática, sin historia familiar documentada de este síndrome, quien presentó cuadro clínico inespecífico, que dificultó el diagnóstico inicial; se observaron dos malformaciones en el polígono vascular encefálico, criterio predictivo importante para este diagnóstico.

El compromiso hepático está presente en el 74% de los pacientes, con una morbilidad del 8 al 10% (siendo la cirrosis, fibrosis hepática y encefalopatía las principales manifestaciones hepáticas); la sintomatología se presenta con mayor prevalencia en mujeres (11, 12). En este caso la función hepática estaba conservada, sin embargo en la ecografía abdominal se sospechó cirrosis hepática y los hallazgos obtenidos en la autopsia médico-científica (Figura 2) coinciden con lo evidenciado en el estudio de Martini (13). La pseudocirrosis o cirrosis de Osler se caracteriza por la presencia de isquemia del parénquima hepático sano que lleva a una hiperplasia nodular que puede o no tener fibrosis.

El compromiso pulmonar está presente entre el 15 y el 33% de los individuos con esta patología (14), siendo el ecocardiograma con contraste la prueba no invasiva más sensible para identificar las malformaciones arteriovenosas en pulmón. En este caso, el diagnóstico de fístulas pulmonares de arteria a vena pulmonar se logró con esta ayuda diagnóstica, hallazgo que no presenta un cambio histológico por ser de origen hemodinámico.

El diagnóstico de HHT se realiza por medio de los criterios de Curaçao (Tabla 1). Según los expertos, se debe considerar el diagnóstico en personas que presenten dos o más de estos criterios, sin embargo, los niños y adolescentes son generalmente asintomáticos, por lo tanto, estos criterios no se cumplen en su totalidad, generando un reto clínico a la hora de establecer un diagnóstico claro y preciso en esta población (15).

Se debe sospechar este síndrome a pesar de su baja incidencia reportada a nivel mundial, y a su curso predominantemente asintomático en la población pediátrica y adolescente. De esta manera, se debe realizar una exploración general (principalmente en SNC, tracto gastrointestinal, hígado y pulmones) a los pacientes en que se sospeche esta patología, para evitar así morbilidad y mortalidad secundaria a HHT.

REFERENCIAS

1. Ramírez O, García-Guereta L, Rubio M, del Cerro M, Parrón M. Síndrome de Rendu-Osler-Weber: causa infrecuente de hipoxemia en la infancia. *An Esp Pediatr.* 2010;73(5):272-276.
2. Chin C, Rotenberg B, Witterick I. Epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia: an evidence based review of surgical management. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;45(1):1-7.
3. Barbosa A, Hans Filho G, Vicari C, Medeiros M, Couto D, Takita L. Rendu-Osler-Weber syndrome: dermatological approach. *An Bras Dermatol.* 2015;90(3):226-228.
4. Ospina FE, Echeverri A, Posso-Osorio I, Jaimes L, Gutierrez J, Tobón GJ. Bevacizumab as a treatment for hereditary hemorrhagic telangiectasia in children: a case report. *Colomb Med (Cali).* 2017;48(2):89-93.
5. Mei-Zahav M, Letarte M, Faughnan M, Abdalla S, Cymerman T, MacLusky IB. Symptomatic Children With Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia A Pediatric Center Experience. *Arch. Pediatr Adolesc Med.* 2006;160(6):596-601.
6. Begbie M, Wallace G, Shovlin C. Hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): a view from the 21st century. *Postgrad Med J.* 2003;79:18-24.
7. Giordano P, Lenato GM, Suppressa P, Lastella P, Dicuonzo F, Chiumarulo L, et al. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: Arteriovenous Malformations in Children. *J Pediatr.* 2013;163(1):179-86.
8. Morgan T, McDonald J, Anderson C, Ismail M, Miller F, Mao R, et al. Intracranial Hemorrhage in Infants and Children With Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (Osler-Weber-Rendu Syndrome). *Pediatrics.* 2002;109(1):e12-e12.
9. Kikuchi K, Kowada M, Sasajima H. Vascular malformations of the brain in hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber disease). *Surg Neurol.* 1994;41(5):374-380.
10. Bharatha A, Faughnan M, Pourmohamad T, Krings T, Bayrak-Toydemir P, Pawlikowska L, et al. Brain arteriovenous malformation multiplicity predicts diagnosis of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: Quantitative assessment. *Stroke.* 2012;43(1):72-8.
11. Chuan-Qiang Q, Shou-Gang G, Yan H, Yu-Xi C. CT Manifestations of Osler-Weber-Rendu Syndrome in Liver: Report of Three Cases. *J Clin Imaging Sci.* 2012;2:26. doi: [10.4103/2156-7514.96541](https://doi.org/10.4103/2156-7514.96541).
12. Arco M, Machain M. Síndrome De Rendu-Osler-Weber: Compromiso Hepático. *Rev. HPC.* 2013;16(2):10-6 .
13. Martini G. The liver in hereditary hemorrhagic telangiectasia: an inborn error of vascular structure with multiple manifestations: a reappraisal. *Gut.* 1978;19(6):531-537.
14. Cottin V, Plauchu H, Bayle J, Barthelet M, Revel D, Cordier J. Pulmonary Arteriovenous Malformations in Patients with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(9):994-1000.
15. McDonald J, Pyeritz RE. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. 2000 Jun 26 [Updated 2017 Feb 2]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1351>