

Enfermedad de Rendú Osler Weber, diagnóstico mediante el interrogatorio y el examen físico

Autor: Marietta Llacer Hernández*, Ronny David Pérez Cuba*

Tutor: Dra. Birsy Suárez Rivero**

*Estudiantes de sexto año de medicina. Alumnos ayudantes de Medicina Interna.

**Especialista de 2^{do} grado en Medicina Interna. Máster en Educación en Ciencias de la Salud. Doctora en Ciencias Médicas. Profesor Titular.

Universidad de Ciencias Médicas de la Habana. Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón". Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas.
CIMEQ

RESUMEN

La telangiectasia hemorrágica hereditaria o enfermedad de Rendú-Osler-Weber es un trastorno vascular hereditario autosómico dominante, caracterizado por telangiectasias en piel y mucosas asociado a malformaciones arteriovenosas de distintos órganos. Se presenta un paciente de 80 años, que ingresa en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Militar Carlos J. Finlay por epistaxis asociado a palidez cutáneo mucosa, telangiectasias en nariz, mejillas, labios, lengua y región torácica así como lesiones petequiales en regiones palmoplantares. Se le realiza el diagnóstico según los criterios de Curacao de Enfermedad de Rendú Osler Weber. Se indicó tratamiento sintomático con ácido tranexámico y suplementos vitamínicos para la anemia con buena evolución y seguimiento ulterior por medicina y hematología. La presencia de estas manifestaciones clínica, el antecedente de episodios de epistaxis desde los 10 años de edad y de familiares con esta enfermedad nos obliga a plantear este diagnóstico y descartar otras causas de síndromes purpúrico-hemorrágico.

Palabras clave: telangiectasia hemorrágica hereditaria, enfermedad de rendú-osler-weber, criterios diagnósticos.

INTRODUCCIÓN

La telangiectasia hemorrágica hereditaria (HHT) o enfermedad de Rendú-Osler-

Weber es una enfermedad vascular multisistémica con herencia autosómica dominante, se engloba dentro de las enfermedades raras o minoritarias, ya que tiene una prevalencia de entre 1:5000 y 1:8000. La penetrancia 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).

En los primeros casos descritos por Henry Gawen Sutton y Benjamin Guy Babington en 1864 y 1865 era considerada una enfermedad benigna, un tipo de hemofilia con telangiectasias mucocutáneas. En el año 1876, John Wickham Legg y, posteriormente, Henri Jules Rendú, en 1896, postularon 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, Frederic Hanes le dió el nombre de telangiectasia hemorrágica hereditaria (1,2).

En su patogénesis están implicados 2 genes, THH1 y THH2, los cuales determinan 2 formas diferentes de una misma enfermedad. La variante THH1 se origina por mutaciones en el gen endogлина (ENG) caracterizada por malformaciones arteriovenosas (MAVs) con compromiso pulmonar y cerebral y se localiza en el brazo largo del cromosoma 9 (9q33-q34.1), mientras que el THH2 es causado por mutaciones en el gen ALK1, localizado en el brazo largo del cromosoma 12 (12q11-q14) y presenta MAVs principalmente hepáticas. Recientemente se ha descrito un nuevo síndrome (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 y mantiene la estabilidad del endotelio) (1).

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. Suelen aumentar en frecuencia e intensidad con la edad, y se relacionan también con la pubertad y el embarazo. Los episodios de epistaxis pueden ser muy recurrentes e importantes y llegar a producir anemias ferropénicas graves (3).

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.

Las telangiectasias 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. Se trata de lesiones sobreelevadas, redondeadas, de milímetros de diámetro y que desaparecen con la vitropresión. Las localizaciones más frecuentes son los labios, palmas de las manos, pabellones auriculares, lecho ungueal, paladar, lengua y cara. Deben existir al menos tres de estas lesiones para que se puedan contabilizar como criterio clínico para el diagnóstico (4).

El diagnóstico clínico de la telangiectasia hereditaria hemorrágica es basado en los criterios de Curacao publicados en el año 2000. Actualmente se realizan además diagnósticos mediante pruebas genéticas. El objetivo de estas, es aclarar la mutación específica en una familia con THH y así permitir el diagnóstico entre los familiares (sobretudo en niños y jóvenes) que no cumplen con los criterios de Curacao. Pacientes con un diagnóstico clínico definitivo no necesitan pruebas genéticas para confirmarlo. Las mutaciones no se identifican en un 15-20% de los casos, por lo tanto un resultado negativo no descarta el diagnóstico, sin embargo, limita el estudio genético para los demás miembros del núcleo familiar.

Dado que actualmente no se dispone de una terapia sistémica eficaz, sólo se emplean tratamientos locales, según el órgano implicado (5).

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de la raza blanca, de 80 años de edad, con antecedentes de Hipertensión Arterial con tratamiento, operado de pólipo intestinal y de aneurisma de la aorta abdominal con prótesis en pantalón. Historia de epistaxis frecuentes desde los 10 años, asociados posteriormente a melena y decaimiento marcado, constatándose anemia y recibiendo tratamiento sustitutivo. Ahora ingresó, por aumento de la frecuencia de las epistaxis. Al examen físico positivo: palidez

Se realiza el reporte de un paciente que por los antecedentes de epistaxis recurrente desde los 10 años de edad, asociado a familiares con síntomas similares, se realiza el diagnóstico de Enfermedad de Rendú-Osler-Weber, descartándose otras patologías que producen un síndrome purpúrico hemorrágico, dentro de estas, las diátesis hemorrágicas plaquetarias y las secundarias a trastornos de la coagulación.

Dentro de las vasculares que es la del paciente, dada la edad de aparición de las epistaxis, descartamos las adquiridas y analizaremos las congénitas (5-7):

La enfermedad de Fabry es de herencia ligada al cromosoma X y se debe a la ausencia de la galactosidasa A lisosomal de los fibroblastos cutáneos. Las lesiones consisten en telangiectasias en racimos localizadas en boca, abdomen, cadera, muslos, escroto y codos, cuya rotura causa hemorragias. Se pueden asociar a trastornos vasomotores de los miembros inferiores, opacidad corneal, varicosidades en la conjuntiva y oclusión de pequeños vasos en cerebro, corazón o riñón por depósito de globotriaosilceramida. El tratamiento de las hemorragias es sintomático.

El Síndrome de Ehlers-Danlos se debe a defectos del colágeno o de proteínas relacionadas con su maduración. Además de las hemorragias se observa hiperelasticidad cutánea e hiperlaxitud ligamentosa y articular.

En el Síndrome de Marfan también existe una alteración primaria del tejido conjuntivo por defecto de la fibrilina-I. Su herencia es autosómica dominante. Afecta al sistema osteoarticular y puede causar dolicocefalia, aracnodactilia, hiperextensibilidad de las articulaciones, dolicostenomelia, tórax excavado o en quilla, pie cavo o plano y escoliosis. Puede originar dilatación de las arterias aorta o pulmonares, que dan lugar a insuficiencias vasculares o a aneurisma disecante de la aorta, y alteraciones de la válvula mitral. También puede dar lugar a ectopia o luxación del cristalino. Las hemorragias se manifiestan tras traumatismos o intervenciones quirúrgicas. El tratamiento de las hemorragias es sintomático.

En el Pseudoxantoma elástico las fibras elásticas de la piel y la túnica media arterial son estructural y funcionalmente anormales por alteración de la ATP-binding cassette transporter. La transmisión es autosómica dominante con alguna forma

recesiva. Las hemorragias en piel, ojos, cerebro, tubo digestivo o útero son espontáneas o tras traumatismos mínimos. La piel es laxa, tiene telangiectasias y pseudoxantomas cutáneos. Cuando se asocia con estrías angioides en el fondo de ojo recibe el nombre de síndrome de Gronblad-Strandberg. El tratamiento de las hemorragias es sintomático.

La Osteogénesis imperfecta es de herencia autosómica dominante, se debe a alteración de la síntesis del colágeno tipo 1. Presenta púrpura cutánea, epistaxis, hemoptisis y hemorragias cerebrales. Pueden observarse otras alteraciones como escleróticas azules, fracturas óseas desde la infancia, anomalías dentarias, sordera, piernas cortas, cifoescoliosis o deformidades vertebrales. El tratamiento de las hemorragias es sintomático.

Para poder establecer el diagnóstico, los pacientes deben cumplir al menos 3 de los 4 criterios siguientes (Curacao) (5):

1. Epistaxis.
2. Telangiectasias múltiples en localizaciones típicas (dedos, labios, cavidad oral, nariz, lechos subungueales).
3. Lesiones viscerales, que incluyen:
 - a. Telangiectasias gastrointestinales (40 %).
 - b. MAV pulmonares (30 %).
 - c. MAV hepáticas (30 %).
 - d. MAV cerebrales (5 a 11 %).
 - e. MAV medulares.
4. Historia familiar, con un pariente de primer grado con THH.

1 criterio: diagnóstico incierto; 2 criterios: diagnóstico; 3 o 4 criterios: diagnóstico seguro.

Este paciente cumple tres de estos criterios, por lo que podemos plantear que presenta una Enfermedad de Rendú Osler Weber.

Una vez definido el diagnóstico, debemos precisar el tratamiento a realizar con el objetivo de disminuir el principal síntoma: la epistaxis. En este caso en particular el ácido tranexámico ha sido el medicamento utilizado logrando mejoría.

Más del 90 % de los pacientes con HHT presentan epistaxis que habitualmente aparecen antes de la tercera década, empeoran con la edad y se convierten en muy severas en un 18 % de los casos, lo que origina una gran limitación de la calidad de vida.

Se ha utilizado múltiples tratamientos, como la cauterización, el tratamiento con estrógenos y/o progesterona, la dermoplastia septal, la embolización o la radioterapia entre otros, todos ellos con una eficacia limitada y temporal (8).

Se ha observado un incremento de la actividad fibrinolítica en el tejido telangiectásico mediada por un aumento del activador del plasminógeno. A partir de estos hallazgos, varios autores empezaron a utilizar agentes antifibrinolíticos, como el ácido aminocaproico inicialmente y el ácido tranexámico después.

El ácido tranexámico es un agente antifibrinolítico unas 10 veces más potente que el ácido aminocaproico y con mayor vida media. Es un derivado de la síntesis del aminoácido lisina, el ácido 4-aminometil-ciclohexanocarboxilo. Al igual que el ácido aminocaproico, se fija de forma reversible al plasminógeno y bloquea la unión de éste con la fibrina y su activación y transformación en plasmina. Se utiliza en el tratamiento de diferentes diátesis hemorrágicas y es efectivo incluso cuando el sangrado no se asocia con signos de excesiva fibrinólisis. Dado que entra en el espacio extravascular y se acumula en los tejidos, se cree que la base para su eficacia es la inhibición de la fibrinólisis de los tejidos y la consecuente estabilización de los coágulos.

Sus efectos secundarios dependen de la dosis y normalmente afectan al tracto gastrointestinal (náusea, vómitos, dolor abdominal y diarrea). El mayor riesgo que presenta su utilización son las complicaciones trombóticas que resultan de la inhibición de la fibrinólisis, que es el mecanismo natural de control de la formación de trombos.

El ácido tranexámico actuaría en pacientes con HHT inhibiendo la fibrinólisis en la pared de los vasos telangiectásicos, donde, como hemos dicho, hay un incremento de la actividad fibrinolítica que permite a los depósitos de fibrina sellar los lugares de sangrado de forma efectiva y de esta forma, mejorar de forma

significativa las epistaxis, los valores de hemoglobina con disminución de las necesidades de transfusiones sanguíneas (9).

Además de los fibrinolíticos existen otras opciones para el tratamiento de la epistaxis como la septodermoplastia, ligadura de arteria quirúrgica, láser, entre otras.

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 (10).

Para el tratamiento de la hemorragia gastrointestinal, el uso de láser o sonda térmica han mostrado un beneficio a corto plazo. Además, etinilestradiol/noretindrona, danazol, ácido aminocaproico y suplementos de hierro oral o parenteral para el control de la anemia o bien las transfusiones sanguíneas.

La embolización de MAVs del sistema nervioso central o pulmones ha demostrado ser una buena opción. Los pacientes asintomáticos con MAVs hepáticas no suelen ser tratados. En algunos pacientes se ha realizado embolización o ligadura de la arteria hepática. Aunque este procedimiento disminuye los síntomas de falla cardíaca o de secuestro esplénico, puede producir necrosis hepáticas, biliares o ambas, por lo que debería ser usado cuidadosamente y sólo en circunstancias especiales. Algunos pacientes pueden requerir trasplante hepático. Por otro lado, la terapia sistémica incluye estrógenos, tamoxifeno para el sangrado recurrente pero con restricciones debido a su efecto teratogénico (11,12).

El bevacizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que inhibe el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), se une a sus receptores en la superficie de las células endoteliales, inhibe 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 5-10 mg/kg cada tres semanas en THH ha demostrado disminución de episodios de epistaxis y mejoría del alto gasto cardíaco secundario a MAVs y evita la necesidad de trasplante hepático después de seis meses de tratamiento en pacientes adultos con compromiso hepático en THH.

El bevacizumab es un fármaco antiangiogénico, usado principalmente como antineoplásico, que disminuye la progresión y la formación de nuevos vasos. El fármaco es aprobado por la FDA para el manejo de la enfermedad metastásica principalmente en cáncer cervical, glioblastoma, cáncer de pulmón de células pequeñas y el cáncer colorrectal. En cuanto a la THH, el bevacizumab se ha utilizado en informes de casos y series, mostrando un buen resultado con la mejora del índice cardíaco en el 87.5% de los pacientes y la reducción de la disnea y episodios de epistaxis de 26 a 6 por mes, debido a la disminución de las MAVs (13).

CONCLUSIONES

La telangiectasia hemorrágica hereditaria o síndrome de Rendú Osler Weber es una enfermedad autosómica dominante que se caracteriza por displasias vasculares múltiples como resultado de mutaciones en genes involucrados en la angiogénesis y se manifiestan como telangiectasias mucocutaneas que producen epistaxis, sangrado gastrointestinal y por malformaciones arteriovenosas en distintos órganos. A pesar de una mejor comprensión y avances en la investigación de las bases genéticas que desencadenan la patología descrita, aun la THH no es completamente apreciada por los clínicos quienes a menudo no reconocen la enfermedad hasta que se presentan complicaciones severas que comprometen la vida del individuo. Por esta razón, es recomendable tomar en cuenta las manifestaciones clínicas iniciales del paciente así como realizar los tamizajes pertinentes a los familiares ya que se ha comprobado que el diagnóstico y las medidas terapéuticas oportunas modifican favorablemente el pronóstico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Robaina Cabrera DM. Telangiectasia hemorrágica hereditaria: enfermedad de Rendú-Osler-Weber FMC. 2016; 23(8):446-58.
2. Kamath N, Bhatia S, Singh H, Shetty A, Shetty S. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. North American Journal of Medical Sciences. 2015; 7(3): 125-128.

3. Chin CJ, Rotenberg BW, Witterick IJ. Epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia: an evidence based review of surgical management. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016; 45:3.
4. Giordano P, Lenato GM, Suppressa P, Lastella P, Dicuonzo F, Chiumarulo L. Hereditary hemorrhagic telangiectasia arteriovenous malformations in children. *J Pediatr.* 2013; 163: 173–9.
5. Vargas Castro MP. Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (Enfermedad de Osler Weber Rendú). *Medicina Legal de Costa Rica.* 2016; 33 (1). ISSN 1409-0015
6. Pierucci P, Lenato GM, Suppressa P. A long diagnostic delay in patients with Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia: a questionnaire-based retrospective study. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2012; 7: 33.
7. Geisthoff UW, Nguyen HL, Röth A, Seyfert U. How to manage patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Br J Haematol.* 2015; 171(4):443-52.
8. Esteves SS, Cardoso C, Silva A, Abrunhosa J, Sousa CAE. Nasal closure for the treatment of epistaxis secondary to hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Acta Otorrinolaringológica Española.* 2016. doi:10.1016/j.otorri.2015.12.002.
9. Yin LX, Reh DD, Hoag JB, Mitchell SE, Mathai SC, Robinson GM, Merlo CA. The minimal important difference of the epistaxis severity score in hereditary hemorrhagic telangiectasia. 2015. *The Laryngoscope.*
10. Figueroa E, Fernandez F, Salazar A, Lijdens Y, Urquiola F. Tratamiento quirúrgico de la epistaxis en la enfermedad de Rendu Osler Weber. 2017, *Rev FASO;* 24(2).
11. Neetika G, Khunger M, Gupta A, Kumar N. Optimal management of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Journal of Blood Medicine,* 2014; 5(1): 191- 206.
12. Dittus C, Streiff M, Ansell J. Bleeding and clotting in hereditary hemorrhagic telangiectasia. 2015. *World Journal of Clinical Cases : WJCC;* 3(4): 330- 37.

13.Ospina FE, Echeverría A, Posso-Osorio I, Jaimes L, Gutierrez J, Tobón GJ.
Bevacizumab como tratamiento para telangiectasia hemorrágica hereditaria
en niños: Reporte de caso. 2017, Colombia Médica; 48(2).

ANEXOS

