

Dra. Celia Priscilla Macías Horowich¹
 Dr. Mario Osorio Valero²
 Dr. Mario Lemus³

Síndrome de Osler Weber Rendu. Presentación de un caso y revisión de la bibliografía

RESUMEN

Antecedentes: La telangiectasia hemorrágica hereditaria o síndrome de Osler Weber Rendu es un padecimiento multiorgánico autosómico dominante causado por un defecto genético en la proteína transformadora del factor de

crecimiento, que resulta en una displasia fibrovascular con múltiples telangiectasias acompañadas de malformaciones arteriovenosas.

Caso clínico: Paciente de la quinta década de la vida, que inició su cuadro con hemorragias digestivas de origen no determinado de 1 año 8 meses de

evolución, con hospitalización en más de tres ocasiones por anemia secundaria; así como una revisión bibliográfica de esta enfermedad.

Palabras clave: Síndrome de Osler Weber Rendu.

Continúa en la pág. 218

¹ Servicio de Radiología e Imagen, ² Departamento de Tomografía ISSSTE, ³ Departamento de Intervencionismo del Centro Médico Nacional 20 de noviembre, Av. Coyoacán y Félix Cuevas, Col. Del Valle, 03100, México, D.F.
 Copias (copies): Dra. Celia Priscilla Macías Horowich E-mail: priscillahorowich@live.com.mx

Introducción

La telangiectasia hemorrágica hereditaria es una enfermedad infrecuente, con prevalencia de 10-20 por cada 100,000 individuos en la población general. No existe predilección por algún género y resulta de mutaciones genéticas heredadas de forma dominante que intervienen en el mecanismo de angiogénesis.

Las manifestaciones típicas de este padecimiento son las angiodisplasias viscerales o mucocutáneas, que se distribuyen a través del sistema cardiovascular. La piel, los pulmones, el tubo gastrointestinal y el cerebro son los órganos afectados con mayor frecuencia. Las lesiones encontradas pueden ser cortocircuitos, vasculares y vasculares agregadas a telangiectasias intraparenquimatosas diseminadas.

Las manifestaciones de inicio pueden ser: hemoptisis, hemotórax, accidente cerebro vascular, sangrado de tubo digestivo de repetición o formación de abscesos. La mayoría de los pacientes tiene episodios de epistaxis de repetición por las telangiectasias en la mucosa nasal.

El pronóstico casi siempre es favorable posterior a las medidas de soporte y el complemento con hierro o la transfusión.

Caso clínico

Paciente femenina de 47 años de edad, diabética, hipertensa, con un solo riñón por ser donadora de trasplante, tabaquismo intenso positivo, etilismo ocasional, con hemorragia del tubo digestivo de 18 meses de evolución, caracterizado por melena y hematoquezia alternantes, sin otros síntomas.

La endoscopia y colonoscopia no pudieron documentar el sitio de hemorragia; la biometría hemática no mostró datos que orientaran al origen hematológico del cuadro clínico. Tuvo tres hospitalizaciones por anemia severa, su último ingreso con 3.5 gramos de hemoglobina, por eso se le realizó nueva endoscopia que sugirió al yeyuno como sitio de hemorragia.

Se realizó complementación diagnóstica con tomografía computada (TC) abdominal, que mostró una lesión hipodensa en la región intrapélvica, ovoidea de bordes lobulados, compatible con un hematoma abdominal, a través del que se distinguen redes vasculares, localizada en la región superior de la fosa iliaca derecha. Se decidió realizar una angiografía de aorta abdominal y selectiva de vasos mesentéricos que mostró un conglomerado vascular de neoformación dependiente de la arteria mesentérica superior.

Con estos hallazgos, los médicos tratantes optaron por realizar una resección intestinal de yeyuno de 5 x 5 cm, y analizado por el Servicio de Patología con el siguiente reporte: macroscópicamente se trató de una

ABSTRACT

Background: Hereditary hemorrhagic telangiectasia or Osler Weber Rendu syndrome is an autosomal dominant multiorgan disorder caused by a genetic de-

fect in the protein transforming growth factor, resulting in a fibrovascular dysplasia with multiple arteriovenous malformations accompanied by telangiectasia.

Case report: We report the case of a patient in the fifth decade of life, he began with gastrointestinal bleeding of

undetermined origin of 1 year 8 month of evolution, with hospitalization in more than three times for secondary anemia, as well as a literature review of this disease.

Key words: Rendu Osler Weber syndrome.

serosa marrón violácea, con un área hiperpigmentada violácea que al análisis microscópico reportó angiomatosis diseminada que abarcó submucosa y tejido adiposo mesentérico con hemorragia reciente sugerente de Osler Weber Rendu. Sin embargo continuó con cuadros hemorrágicos, por lo que se sometió a nueva resección intestinal de 22 cm de yeyuno que reportó tumor estromal de bajo grado de 15 cm de diámetro; se dejaron bordes quirúrgicos libres de lesión, así como un hematoma organizado de 4.5 cm de diámetro. Se realizó estudio complementario de inmunohistoquímica que confirmó el diagnóstico.

Discusión

Esta enfermedad la describió por primera vez, en 1864, Henry Gawen Sutton. En 1865 Benjamin Guy Babington publicó una descripción sobre episodios de epistaxis en cinco generaciones de una misma familia. Esta condición fue diferenciada de la hemofilia por primera vez por Henri Jules Louis Marie Rendu en 1896, quien publicó un reporte de un hombre de 52 años con epistaxis recurrente y telangiectasias cutáneas y mucosas, y especuló que el origen de estas epistaxis pudiera encontrarse en lesiones de las fosas nasales.

William Osler, en 1901, hizo una descripción en la que acreditaba el reporte de Rendu, y estableció que esa condición correspondía a un desorden heredado. En la autopsia de un paciente que murió de cáncer gástrico, Osler notó que las vísceras pudieran estar afectadas.

En 1907, Frederick Park Weber realizó otra descripción clínica en un reporte de una serie de casos. En 1909, Hanes acuñó el término "telangiectasia hemorrágica hereditaria", pero el triple epónimo ha sobrevivido y ha ganado la aceptación universal.

La telangiectasia hemorrágica hereditaria es infrecuente, se estima una prevalencia de 2 casos por 100,000 personas; es mayor en algunas áreas geográficas, como en la isla danesa de Fyn, Las Antillas danesas y en algunas regiones de Francia. Esta enfermedad afecta principalmente pacientes caucásicos,

aunque existen reportes ocasionales en pacientes asiáticos y árabes.²

Afecta por igual a ambos sexos, se inicia más frecuentemente durante la pubertad o edad adulta, entre los 20 y los 40 años, aunque también puede aparecer en edades pediátricas.

El síndrome de Rendu-Osler-Weber es una enfermedad de herencia autosómica dominante, con una penetrancia de 97%. La condición homocigota probablemente sea mortal, ocasionalmente no hay antecedentes familiar de telangiectasia hemorrágica hereditaria, lo que podría explicarse por una mutación espontánea, historia familiar incompleta o penetrancia incompleta de la enfermedad.

Estudios recientes han identificado mutaciones en al menos dos genes en diferentes familias con telangiectasia hemorrágica hereditaria. Un primer grupo tiene mutado el gen de la endogлина (eng), codificado en el cromosoma 9, que presenta con mayor frecuencia malformaciones arteriovenosas (MAVs) pulmonares; un segundo grupo tiene mutado el gen que codifica el receptor de activina a ubicado en el cromosoma 12 y expresa un fenotipo más leve y un inicio más tardío de la enfermedad. Ambos genes codifican una glucoproteína integral de membrana que se expresa en células del endotelio vascular y que actúa como un receptor de superficie para el factor de crecimiento transformante β (TGF- β). La función de ambas proteínas y la señalización por el TGF- β son esenciales para una angiogénesis normal. Sin embargo, no están disponibles para la práctica clínica técnicas para el diagnóstico.

La característica clínica más importante de la enfermedad es el sangrado de las mucosas, el que es recurrente, espontáneo o producido por un traumatismo menor. Puede comenzar a cualquier edad, aunque es más común en la tercera década de la vida. La epistaxis es la forma de sangrado más frecuente (80%), seguida de hemorragias gastrointestinales (10 a 40%), genitourinarias, pulmonares e intracerebrales (menos de 10% cada una). La hemorragia intraocular es rara. Aproximadamente 10% de los pacientes afectados nunca reporta un sangrado. La piel y las superficies

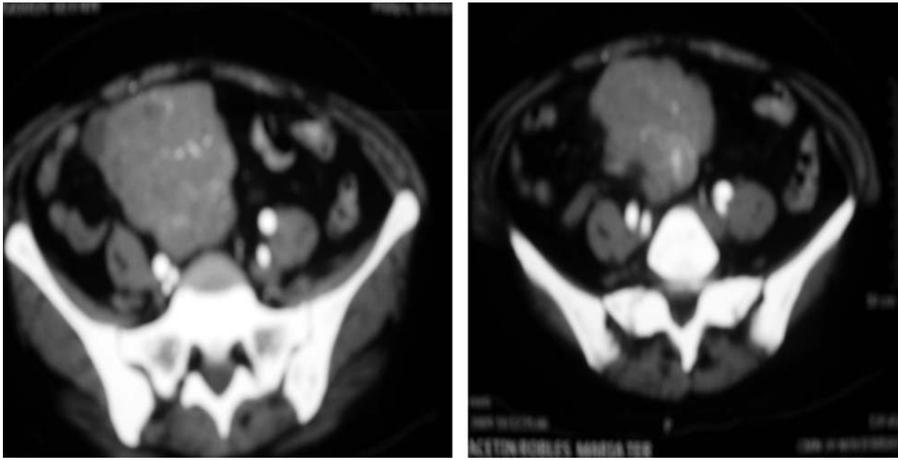


Figura 1. Imágenes de TAC con contraste IV, en donde se aprecia lesión localizada en la fosa iliaca derecha, de forma ovoidea y bordes lobulados, que muestra trayectos vasculares en su interior que se opacifican con la aplicación del medio de contraste IV y que desplaza las estructuras adyacentes, los médicos tratantes sospechaban de una tumoración intestinal.

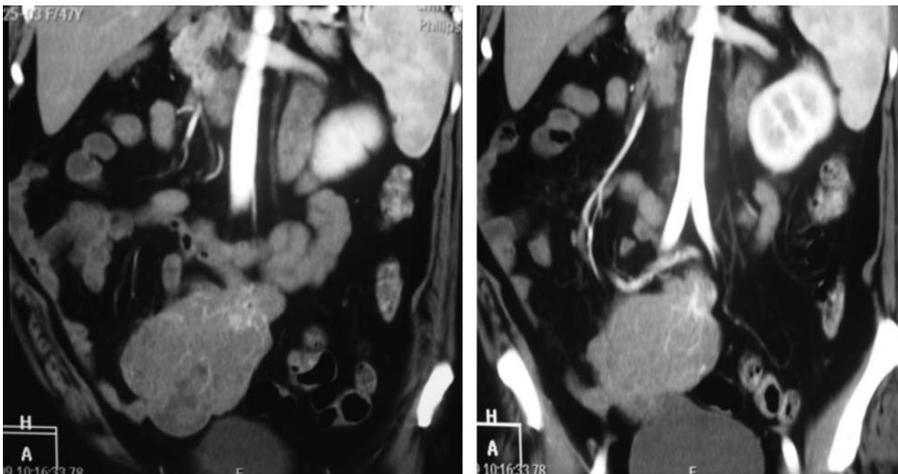


Figura 2. Imágenes de TAC con reconstrucciones coronales en donde se logra definir con mayor precisión la lesión antes descrita, así mismo se aprecia fuga del medio de contraste IV a través de una rama de la arteria mesentérica superior.



Figura 3. Imágenes de TAC con reconstrucciones tridimensionales en donde se corrobora la fuga del medio de contraste IV a través de una rama de la arteria mesentérica superior, la formación de un hematoma intra-abdominal y trayectos vasculares dentro de la lesión que sugieren una lesión de origen vascular.

mucosas padecen múltiples telangiectasias hasta en 89% de los pacientes.

Las telangiectasias pueden ser aracneiformes, lineales o puntiformes y frecuentemente son subdiagnosticadas. Las telangiectasias son más frecuentes en la cara, los labios, la lengua, el lecho ungueal, los dedos y la mucosa nasal.² Las lesiones cutáneas ge-

neralmente aparecen en la tercera década de la vida, aumentan en tamaño y cantidad con la edad y sangran fácilmente; entre 50 y 90% de los pacientes con telangiectasia hemorrágica hereditaria tienen epistaxis recurrente. La epistaxis es muchas veces la forma de presentación de la enfermedad, generalmente antes de los 10 años de edad.

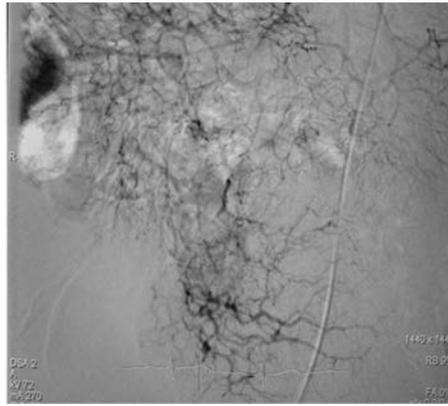
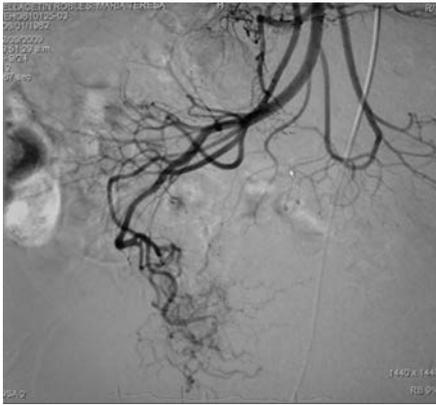


Figura 4. Angiografía de arteria mesentérica que muestra fuga del medio de contraste de una de las ramas yeyunales en relación con el sitio de hemorragia activa y zona de trayectos vasculares irregulares, que sugieren una malformación vascular.

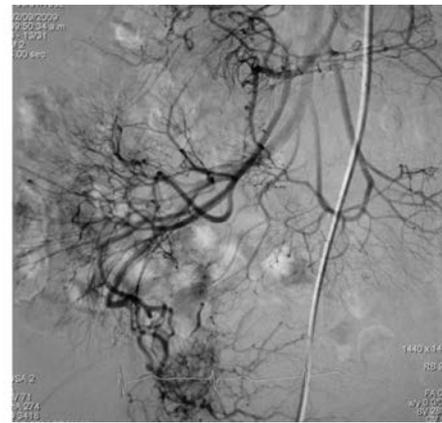
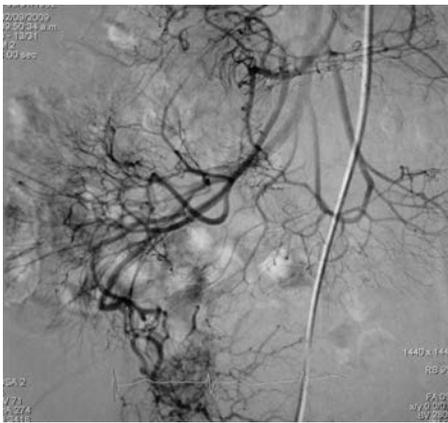


Figura 5. Proyecciones angiográficas que resaltan el nido malformativo.

En la mitad de los pacientes la frecuencia y gravedad de la epistaxis aumenta con la edad. Aproximadamente un tercio de los pacientes tiene sangrados leves, un tercio tiene sangrados moderados que requieren asistencia médica y el otro tercio sufre hemorragias incoercibles, que requieren hospitalización y transfusiones sanguíneas. La epistaxis proviene de pequeñas telangiectasias nasales, que pueden desarrollarse antes que las lesiones cutáneas sean detectables, y a menudo aparecen un año antes del primer episodio de epistaxis.

La enfermedad de Rendu-Osler-Weber es el trastorno que más frecuentemente se asocia con fístulas arteriovenosas pulmonares en niños y adultos. Entre 15 y 33% de los pacientes con telangiectasia hemorrágica hereditaria padecen malformaciones arteriovenosas pulmonares. El 70% de éstas se localizan en bases pulmonares. Las malformaciones arteriovenosas pueden producir un cortocircuito de derecha a izquierda importante, con hipoxemia significativa, que con disnea, disminución de la capacidad de ejercicio y cianosis. En el examen físico pueden ocurrir un soplo al final de la inspiración e hipocratismo digital.

Otras complicaciones incluyen hemoptisis o hemotórax potencialmente mortal y embolia paradójica con

eventos isquémicos cerebrales (hasta en un tercio de los pacientes con malformaciones arteriovenosas pulmonares). Algunos de estos pacientes sufren abscesos cerebrales secundarios a embolias sépticas. Debido a sus complicaciones, todas las malformaciones arteriovenosas pulmonares deben tratarse, incluso las que son asintomáticas. No se ha establecido el mejor método de despistaje; la radiografía de tórax es insuficiente.

La prevalencia de malformaciones arteriovenosas en el tubo digestivo varía entre 11 y 40%, y constituye el segundo sitio de sangrado más frecuente, después de la epistaxis. La pérdida de sangre a través de las telangiectasias del tubo digestivo ocurre entre 10 y 40% de los pacientes con telangiectasia hemorrágica hereditaria, generalmente a una edad más tardía que la epistaxis (55 vs 11 años de edad). En la mitad de los pacientes el punto de sangrado se encuentra en el estómago o en el duodeno; sólo 10% de los pacientes con telangiectasia hemorrágica hereditaria, con pérdida de sangre en el tubo gastrointestinal, tiene telangiectasias en el colon.

La prevalencia de daño hepático en los pacientes con telangiectasia hemorrágica hereditaria es de 8 a 31%, según las distintas series. El daño hepático en pacientes con telangiectasia hemorrágica

hereditaria resulta principalmente de cortocircuitos entre la arteria hepática y las venas hepáticas. Las manifestaciones clínicas del daño hepático en estos pacientes van a depender del tipo y del tamaño del cortocircuito y de los efectos de la alteración de la irrigación hepática. La mayoría de los pacientes tienen una circulación hiperdinámica que resulta de los cortocircuitos arteriovenosos, portovenosos o de ambos. Un gran cortocircuito de izquierda a derecha puede resultar en una insuficiencia cardíaca de alto flujo. Los cortocircuitos secundarios a malformaciones entre la vena porta y la vena hepática pueden producir encefalopatía hepática, luego de un sangrado en el tubo gastrointestinal.

Malformaciones entre la arteria hepática y la vena porta pueden producir hipertensión portal con várices esofágicas. No se ha reportado sangrado de malformaciones arteriovenosas hepáticas. Debe sospecharse una malformación arteriovenosa hepática en pacientes con hepatomegalia o con un soplo en el hígado. La TC y la ecografía Doppler a color son métodos sensibles y no invasivos para su detección. También puede utilizarse la angiografía en el estudio de estas lesiones.

La aproximación diagnóstica óptima de las malformaciones vasculares cerebrales difiere según el tamaño y el grado de vascularización de las lesiones. Las telangiectasias son visibles en la resonancia magnética (RM), pero no en la angiografía o TC. La angiografía y la RM son más sensibles que la TAC en la detección de malformaciones arteriovenosas. Los angiomas cavernosos se visualizan mejor con la RM.

La RM es actualmente el mejor método de despistaje disponible, aunque los estudios al respecto son limitados. Para poder establecer el diagnóstico, los pacientes deben cumplir al menos tres de los siguientes cuatro criterios:

1. Epistaxis.
2. Telangiectasias múltiples en localizaciones típicas (dedos, labios, cavidad oral, nariz, lechos subungueales).
3. Lesiones viscerales, que incluyen:
 - Telangiectasias gastrointestinales (40%)
 - Malformaciones arteriovenosas pulmonares (30%)
 - Malformaciones arteriovenosas hepáticas (30%)
 - Malformaciones arteriovenosas cerebrales (5 a 11%)
 - Malformaciones arteriovenosas medulares
4. Antecedentes familiares de un pariente de primer grado con telangiectasia hemorrágica hereditaria.

El principal diagnóstico diferencial a considerar es el síndrome de CREST (calcinosis, fenómeno de Ra-

naud, disfunción motora esofágica, esclerodactilia, telangiectasias). Este cuadro ocasionalmente puede ser familiar y aparecer con abundantes telangiectasias cutáneas y mucosas morfológicamente indistinguibles de la telangiectasia hemorrágica hereditaria. En el CREST también se han reportado sangrados gastrointestinales, pero los sangrados de mucosas no son un elemento principal en el cuadro clínico. El contexto clínico y la existencia de anticuerpos anticentrómero positivos permiten diferenciar ambos cuadros. Existen pocos datos sobre el pronóstico de pacientes con telangiectasia hemorrágica hereditaria.

Pese a que los pacientes con telangiectasia hemorrágica hereditaria se ven afectados por sangrados recurrentes y otras complicaciones, un tratamiento adecuado debe lograr que ellos tengan una buena calidad de vida y una expectativa de vida similar a la de la población general.

Diversos estudios sugieren que menos de 10% de los pacientes afectados muere por complicaciones atribuibles al tratamiento. Dado que la severidad y las alteraciones en cada paciente son tan variables, el tratamiento debe ser individualizado.

Una vez que se ha hecho el diagnóstico de telangiectasia hemorrágica hereditaria, se recomienda realizar un despistaje en busca de malformaciones arteriovenosas en distintos parénquimas, principalmente en pulmón y sistema nervioso central. Algunos autores sugieren realizar un estudio similar a los familiares del paciente.

Los sangrados severos provenientes de telangiectasias intestinales pueden ser tratados con terapias combinadas de estrógenos y progesterona, lo que disminuye la necesidad de transfusión durante varios meses después del tratamiento. El mecanismo de acción de la terapia hormonal es desconocido, pero podría deberse a que inducen el desarrollo de una metaplasia escamosa de la mucosa que recubre las lesiones. El tratamiento endoscópico con láser o con coagulación no ha tenido buenos resultados, principalmente debido a que las lesiones del intestino delgado no son alcanzadas con el endoscopio. 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 hepática, biliar o ambas, por lo que debería usarse cuidadosamente y sólo en circunstancias especiales. Algunos pacientes pueden requerir trasplante hepático.

Conclusiones

La enfermedad de Rendu-Osler-Weber o telangiectasia hemorrágica hereditaria es una enfermedad sistémica poco frecuente, con un amplio espectro clínico y con un riesgo importante de complicaciones.

El tratamiento de telangiectasia hemorrágica hereditaria incluye la búsqueda activa de malformaciones arteriovenosas en distintos parénquimas. El pronóstico y supervivencia de los pacientes con enfermedad de Rendu-Osler-Weber son favorables si las complicaciones son diagnosticadas y tratadas a tiempo.

Referencias

1. Fuchizaki U, Miyamori H, Kitagawa S, et al. Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber disease). *Lancet* 2003; 362: 1490-1494.
2. Haitjema T, Westerman C, Overtom T, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu disease): new insights in pathogenesis, complications, and treatment. *Arch Intern Med* 1996; 156: 714-719.
3. Synder LH, Doan LA. Is the homozygous form of multiple telangiectasia lethal? *J Lab Clin Med* 1944; 29: 1211-1216.
4. 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: 345-351.
5. Vincent P, Plauchu H, Hazan J, et al. A third locus for hereditary haemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 12q. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 945-949.