

CASOS CLÍNICOS

# Telangiectasia hemorrágica hereditaria

## Hereditary hemorrhagic telangiectasia

Nicolás Enrique del Azar<sup>1</sup>, María Verónica Rossi<sup>2</sup>, Sandra García<sup>3</sup>, Gladys Tessadro<sup>4</sup> e Ítalo Aloise<sup>5</sup>

### RESUMEN

La telangiectasia hemorrágica hereditaria, también conocida como síndrome de Rendu-Osler-Weber, es una enfermedad genética de herencia autosómica dominante, de penetrancia incompleta, dependiente de la edad. Se caracteriza por el desarrollo anormal de vasos sanguíneos, y como manifestaciones clínicas epistaxis, sangrado gastrointestinal, telangiectasias cutáneas y malformaciones arteriovenosas en distintos órganos internos, como el pulmón, el

cerebro y el hígado. Si bien se conocen y se pueden detectar las mutaciones genéticas que afectan a más del 90% de los casos, el diagnóstico se realiza mediante criterios clínicos.

**Palabras clave:** telangiectasia hemorrágica hereditaria, síndrome de Rendu-Osler-Weber, epistaxis.

Dermatol. Argent. 2017, 23 (1):38-41

### ABSTRACT

*Hereditary hemorrhagic telangiectasia, also known as Osler-Weber-Rendu disease, is a genetic autosomal dominantly inherited disorder that exhibits age-related penetrance. It is characterized by abnormal development of blood vessels, clinically manifesting with epistaxis, gastrointestinal bleeding, cutaneous telangiectasias, and arteriovenous malformations in internal organs like lungs, brain and*

*liver. Genetic mutations affecting over 90% of cases are known and can be detected although diagnoses are made based on medical criteria.*

**Key words:** hereditary hemorrhagic telangiectasia, Osler-Weber-Rendu disease, epistaxis.

Dermatol. Argent. 2017, 23 (1):38-41

<sup>1</sup> Médico Residente

<sup>2</sup> Jefa de Residentes

<sup>3</sup> Médica Dermatopatóloga

<sup>4</sup> Subdirectora de la Carrera de Médico Especialista

<sup>5</sup> Jefe del Servicio de Dermatología

Servicio de Dermatología, Hospital Municipal de Trauma y Emergencia Dr. Federico Abete, Malvinas Argentinas, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Contacto del autor: Nicolás E. del Azar

E-mail: nicolasdelazar@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 25/04/2016

Fecha de trabajo aceptado: 20/02/2017

Conflicto de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

### CASO CLÍNICO

Mujer de 53 años, oriunda de la provincia de Tucumán. Antecedentes patológicos personales: diabetes de tipo 2, hipertensión arterial, episodios recurrentes de epistaxis espontánea. Antecedentes patológicos familiares: una hermana fallecida a los 40 años de edad en el contexto de una crisis convulsiva y otra hermana con un episodio de accidente cerebrovascular de etiología desconocida, con secuela motora, a los 42 años de edad.

Consultó en nuestro servicio por manchas rojas asintomáticas en el rostro y los miembros superiores, de dos años de evolución.

En el examen físico presentaba máculas y pápulas eritemato-violáceas que desaparecían parcialmente a la vitropresión, distribuidas en el rostro, la semimucosa y la mucosa labial, la lengua, la mucosa yugal, el paladar blando, la región del escote, la raíz de los miembros superiores con afectación de las palmas y

del lecho ungueal, y lesiones aisladas en ambos pies (Fotos 1, 2 y 3).

Se realizó la biopsia incisional de una lesión de la palma para su estudio histopatológico, que evidenció una epidermis con hiperqueratosis acorde con el sitio de la toma y, en la dermis papilar, capilares dilatados (Foto 4). Se observaron telangiectasias en la mucosa nasal mediante rinoscopia y también en la mucosa gástrica en la videoendoscopia digestiva alta. No se observaron lesiones en la videocolonoscopia. Se solicitaron una tomografía computarizada del tórax y una resonancia magnética del encéfalo, ambas con contraste intravenoso, que no evidenciaron imágenes compatibles con malformaciones vasculares. En el fondo de ojo se detectó la presencia de hemorragias en llama sobre la arcada vascular en ambas retinas, atribuibles a la hipertensión arterial. Se realizaron un eco-Doppler esplenoportal, que no mostró signos de fístulas arteriovenosas, y una capilaroscopia del pliegue proximal ungueal en los dedos de las manos, donde se observaron capilares dilatados que alternaban con capilares de características normales. Se arribó al diagnóstico de telangiectasia hemorrágica hereditaria mediante criterios clínicos. Se solicitó un estudio genético y el seguimiento de la paciente por derivación a una institución especializada en esta patología.

## COMENTARIO

La telangiectasia hemorrágica hereditaria, también conocida como síndrome de Rendu-Osler-Weber, es un trastorno genético de herencia autosómica dominante, de expresión variable y penetrancia incompleta, dependiente de la edad, que afecta a una de cada 5.000 a 8.000 personas, sin distinción de sexo<sup>1</sup>. Se debe a la mutación de los genes ENG, ALK-1 y SMAD4, que codifican receptores del factor de crecimiento transformante  $\beta$  ubicados en el endotelio vascular, los cuales son necesarios para el correcto desarrollo de los vasos sanguíneos<sup>2-4</sup>. Clínicamente se manifiesta con múltiples telangiectasias cutáneo-mucosas y malformaciones arteriovenosas viscerales, que eventualmente sangran, y suelen manifestarse entre la segunda y la tercera década de la vida. La epistaxis es el signo más frecuente y es la forma de presentación en el 90% de los casos, además del desarrollo de máculas y pápulas eritemato-purpúricas distribuidas en la piel del rostro, la mucosa bucal y las extremidades, como en el caso de la paciente. Rara vez los signos y síntomas se inician en la infancia<sup>5,6</sup>.

Las manifestaciones sistémicas se deben a malformaciones arteriovenosas que pueden producir cortocircuitos de derecha a izquierda, aneurismas y sangrado<sup>5,7</sup>. Los órganos afectados, en orden de frecuencia, son el



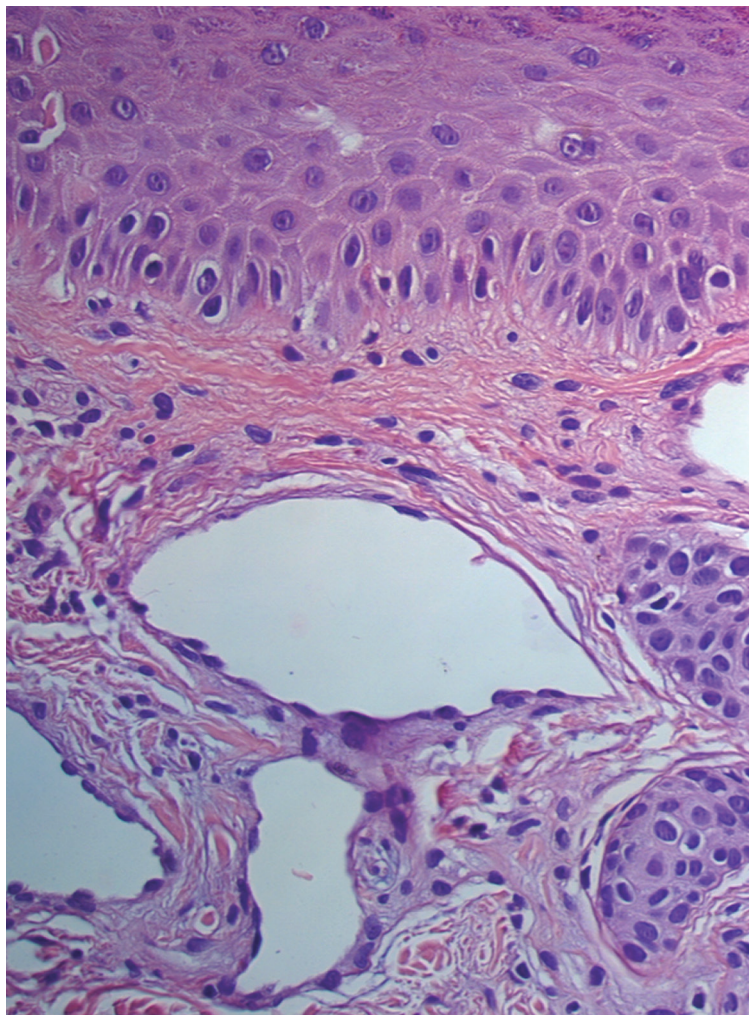
FOTO 1: Máculas y pápulas eritemato-purpúricas en el rostro.



FOTO 2: Lesiones eritemato-purpúricas en la cavidad bucal.



**FOTO 3:** Máculas, pápulas y telangiectasias en las palmas.



**FOTO 4:** Capilares dilatados en la dermis superficial (HyE, 400X).



pulmón, el estómago, el colon, el encéfalo, el hígado y la médula espinal<sup>4</sup>. La pesquisa de estas malformaciones debe realizarse mediante un equipo multidisciplinario.

La capilaroscopia del pliegue proximal ungueal y del dorso de la mano puede ser útil para detectar alteraciones microscópicas en los capilares de los pacientes sin telangiectasias macroscópicas<sup>8</sup>.

Si bien hay pruebas que detectan las mutaciones genéticas implicadas, el diagnóstico se realiza mediante criterios clínicos establecidos en Curazao en 1999: epistaxis recurrente y espontánea, telangiectasias en las localizaciones características, presencia de lesiones viscerales y familiar de primer grado con diagnóstico de telangiectasia hemorrágica hereditaria que cumpla los mismos criterios. El diagnóstico es definitivo con la presencia de tres o más criterios, probable con la presencia de dos criterios e improbable con un solo criterio<sup>1</sup>.

Las lesiones en la piel no suelen requerir tratamiento, aunque este puede ser necesario por motivos estéticos. Las opciones incluyen la electrocoagulación, la resección quirúrgica y el tratamiento con *dye laser* pulsado<sup>9</sup>.

El seguimiento de estos pacientes exige un abordaje multidisciplinario que incluya el monitoreo anual en busca de malformaciones arteriovenosas, la determinación del riesgo de sangrado y la pesquisa de signos de enfermedad o pruebas genéticas a los familiares.

La consulta dermatológica desempeña un papel importante en el diagnóstico de la telangiectasia hemorrágica hereditaria, ya que las manifestaciones cutáneas son un signo precoz. El diagnóstico temprano permite pesquisar malformaciones vasculares que, tratadas a tiempo, mejoran el pronóstico de estos pacientes y disminuyen la morbimortalidad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Govani FS, Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet* 2009;17:860-871.
2. Cole SG, Begbie ME, Wallace GMF, Shovlin CL. A new locus for hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT3) maps to chromosome 5. *J Med Genet* 2005;42:577-582.
3. Rochon ER, Menon PG, Roman BL. ALK1 controls arterial endothelial cell migration in lumenized vessels. *Development* 2016;143:2593-2602.
4. Gkatzis K, Thalgott J, Dos-Santos L, Martin S, et al. Interaction between ALK1 signaling and connexin 40 in the development of arteriovenous malformations. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016;36:707-717.
5. McDonald J, Bayrak-Toydemir P, Pyeritz RE. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: an overview of diagnosis, management, and pathogenesis. *Genet Med* 2011;13:607-616.
6. Haitjema T, Balder W, Disch FJ, Westermann CJ. Epistaxis in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Rhinology* 1996;34:176-178.
7. Olitsky SE. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2010;82:785-790.
8. Pasculli G, Quaranta D, Lenato GM, Suppressa P, et al. Capillaroscopy of the dorsal skin of the hands in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Q J Med* 2005;98:757-763.
9. Halachmi S, Israeli H, Ben-Ami D, Lapidot M. Treatment of the skin manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia with pulsed dye laser. *Lasers Med Sci* 2014;29:321-324.

## DERMATÓLOGOS JÓVENES

### ★ Mitos y verdades. TOXINA BOTULÍNICA A Y DEPRESIÓN

Marina Bois y Paloma Alonso

Unidad de Dermatología, Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich, CABA, Argentina

1. La aplicación de toxina botulínica A en el músculo corrugador disminuye el nivel de ansiedad, irritación y depresión.

**VERDAD:** las teorías sobre el mecanismo por el cual la toxina botulínica A podría disminuir los síntomas de la depresión son tres: la idea de que un rostro con una expresión más placentera mejora la autoestima; la teoría de la retroalimentación, dada por la interrupción del feedback de emociones negativas manifestadas por los músculos faciales, sobre todo el corrugador, al cerebro; y la inhibición de la liberación de neuropéptidos (sustancia P, neurocinina A, péptido relacionado con el gen de la calcitonina y péptido vasoactivo intestinal) que podría atenuar la depresión y afectar el cerebro de forma directa e indirecta.

França K, Lotti T. Botulinum toxin for the treatment of depression. [en línea]. *Dermatol Ther* 2016, [consulta: 1 de diciembre de 2016].

2. La aplicación de toxina botulínica A empeora los cuadros depresivos asociados a la cefalea crónica.

**MITO:** la toxina botulínica A fue aprobada por la FDA para la profilaxis de cuadros de cefalea asociados a depresión y ansiedad. Boudreau et al. comprobaron, en un estudio prospectivo multicéntrico y piloto que incluyó a 32 pacientes con cefalea crónica y síntomas depresivos asociados, que la toxina aplicada en la musculatura pericraneal, incluidos el frontal, el temporal, el occipital y la aponeurosis epicraneal, disminuye la cantidad de cefaleas por mes y la intensidad de estas.

Boudreau GP, Grosberg BM, McAllister PJ, Lipton RB, et al. Prophylactic botulinum toxin A in patients with chronic migraine and comorbid depression: An open-label, multicenter, pilot study of efficacy, safety and effect on headache-related disability, depression, and anxiety. *Int J Gen Med* 2015;8:79-86.

3. El efecto de la toxina botulínica A sobre la cefalea asociada al trastorno depresivo es independiente de la dosis y del número de sitios de aplicación.

**MITO:** Zhang et al. realizaron un estudio prospectivo y multicéntrico en el que demostraron que la inyección de una dosis baja de toxina botulínica A en múltiples sitios (5-10 U por sitio/40-120 U total) en la región del músculo pericraneal es más eficaz en el tratamiento de los trastornos de cefalea crónica que la aplicación de dosis mayores (155 U) al inicio y a la semana 12 de tratamiento (esquema descrito en otros estudios).

Zhang H, Wei Y, Lian Y, Chen Y, et al. Treatment of chronic daily headache with comorbid anxiety and depression using botulinum toxin A: a prospective pilot study. *Int J Neurosci* 2016;24:1-6.