

## Introducción

Hemorragia Telangiectasia Hereditaria (HTH) o Síndrome de Osler-Weber Rendu es un desorden vascular multisistémico autosómico dominante, caracterizado por telangiectasias mucocutáneas y malformaciones arteriovenosas (AVMs) con predisposición a formación de fistulas y sangrado. Su prevalencia es cercana a 1:5000-8000 (1). En muchos casos, esta está asociado a mutación en los genes que codifican en la transformación del factor de crecimiento endotelial (2,3). El número y la localización de las lesiones es variada y se presentan en mucosa oral, gastrointestinal (4), y pueden involucrar pulmones (5), hígado (6) y sistema nervioso (7). La epistaxis es el signo más común (1,2). Puede llevar a falla cardíaca, hepática, hipertensión portal (8). Existe diferentes tratamientos principalmente para el manejo de los síntomas gastrointestinales (4,9), sistema nervioso central y pulmones (10). Las opciones terapéuticas en los casos de enfermedad generalizada son limitadas. El bevacizumab, un anticuerpo monoclonal que inhibe el factor de crecimiento del endotelio vascular (13), parece ser una buena opción para este trastorno. Aunque este tratamiento se ha reportado exitoso en la población adulta, en la actualidad no se ha reportado su uso en la población pediátrica (15). Nosotros presentamos el uso de bevacizumab en un paciente de 5 años con HTH con múltiples fistulas intrapulmonares con compromiso pulmonar severo demostrando beneficios clínicos y buen desenlace.



## Bibliografía

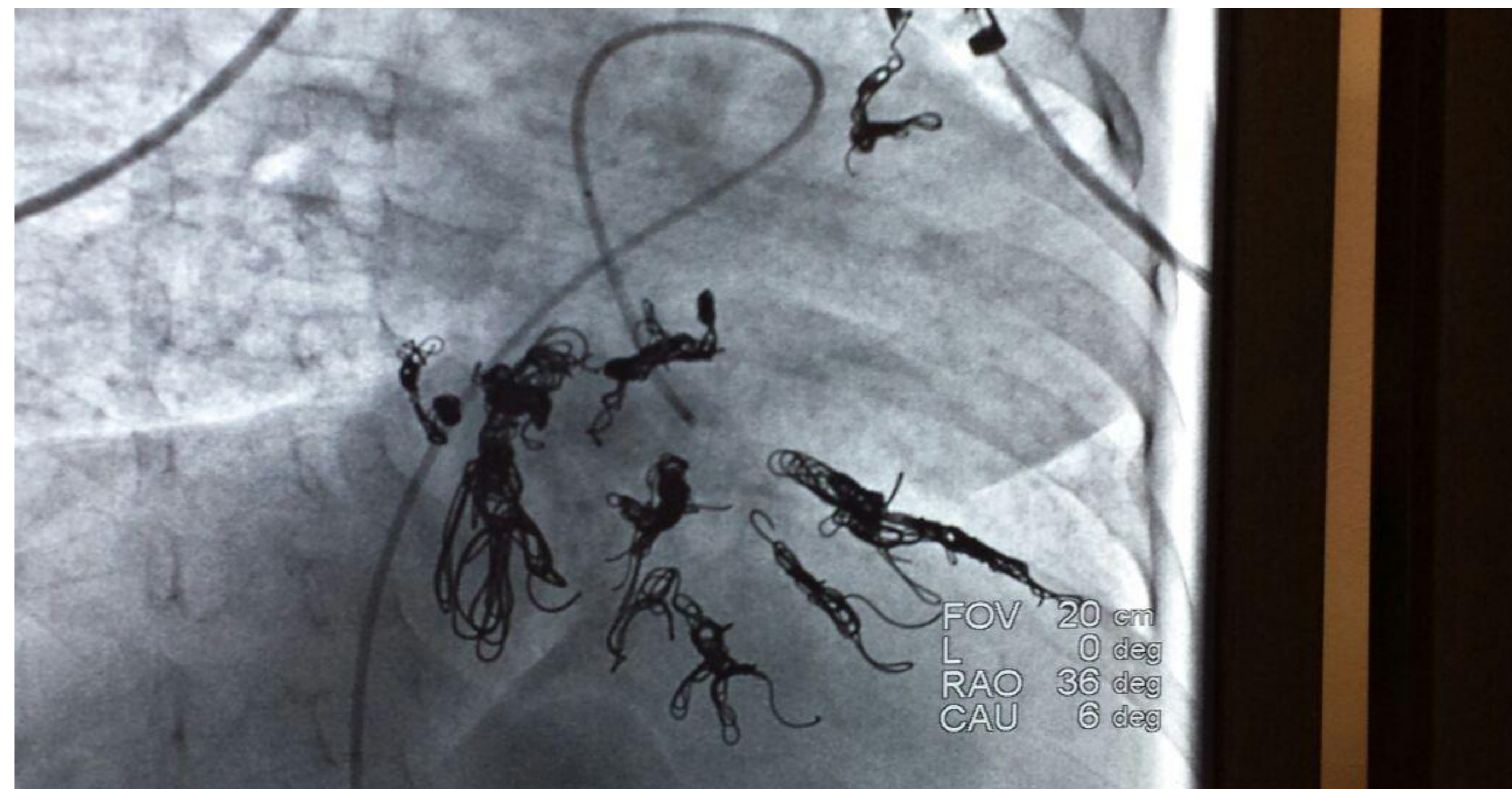
- Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev.* 2010;24:203-19.
- Dupuis-Girod S, Bailly S, Plauchu H. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: from molecular biology to patient care. *J Thromb Haemost.* 2010;8:1447-56.
- Govani FS, Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet.* 2009;17:860-71.
- Kjeldsen AD, Kjeldsen J. Gastrointestinal bleeding in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:415-8.
- Cottin V, Plauchu H, Bayle J-Y, et al. Pulmonary Arteriovenous Malformations in Patients with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:994-1000.
- Buonamico P, Suppressa P, Lenato GM, et al. Liver involvement in a large cohort of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia: Echo-color Doppler vs multislice computed tomography study. *J Hepatol.* 2014;48:811-20.
- Krings T, Ozanne A, Chng SM, et al. Neurovascular phenotypes in hereditary haemorrhagic telangiectasia patients according to age. *Neuroradiology.* 2005;47:711-20.
- Garcia-Tsao G, Korzenik JR, Young L, et al. Liver Disease in Patients with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *N Engl J Med.* 2000;343:931-6.
- Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet.* 2011;48:73-87.
- Shovlin CL, Jackson JE, Bamford KB, et al. Primary determinants of ischaemic stroke/brain abscess risks are independent of severity of pulmonary arteriovenous malformations in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Thorax.* 2008;63:259-66.
- Yaniv E, Preis M, Shevry J, et al. Anti-estrogen therapy for hereditary hemorrhagic telangiectasia - a long-term clinical trial. *Rhinology.* 2011;49:214-6.
- Klepfish A, Berrebi A, Schattner A. Intranasal tranexamic acid treatment for severe epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Arch Intern Med.* 2001;161:767-9.
- Carmeliet P. Angiogenesis in life, disease and medicine. *Nature.* 2005;438:932-6.
- Dupuis-Girod S, Ginon I, Saurin J, et al. Bevacizumab in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and severe hepatic vascular malformations and high cardiac output. *JAMA.* 2012;307:948-55.
- Mitchell A, Adams LA, MacQuillan G, et al. Bevacizumab reverses need for liver transplantation in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Liver Transplant.* 2008;14:210-3.
- Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet.* 2000;91:66-70.
- Genentech. Avastin (bevacizumab) Solution for intravenous infusion. Available [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/125085s301lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125085s301lbl.pdf)
- Kanellopoulou T, Alexopoulou A. Bevacizumab in the treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Expert Opin Biol Ther.* 2013;13:1315-23.

## Resumen del Caso

Una paciente de 5 años de edad fue remitida por insuficiencia hepática y múltiples fistulas arteriovenosas pulmonares. Fue evaluada por epistaxis, múltiples telangiectasias en la cara, dificultad para respirar, ascitis, fibrosis hepática, ascitis, retraso del crecimiento y deterioro de la condición general. Durante la evaluación se encontró Síndrome hepatopulmonar y múltiples fistulas arteriovenosas pulmonares. Ingreso a la unidad de cuidados intensivos; en regular estado general; saturación de oxígeno 84% con oxígeno por Ventury 60% y resto de signos vitales estables; múltiples telangiectasias en cara, hipertelorismo y orejas de implantación baja. A la auscultación cardiopulmonar se auscultó un soplo sistólico grado II/IV en mesocardio, en abdomen se evidenció hepatomegalia, sin esplenomegalia. Extremidades con dedos en palillo de tambor, llenado capilar de 2 segundos; también se observó cianosis periférica y central. El examen neurológico fue normal.

Se realizaron estudios: Leucocitos 15,540/uL, Neutrófilos 8,840/uL, Linfocitos 1,060/uL Hemoglobina 15,3/uL, plaquetas 136,000/uL. Reactantes de fase aguda normales, electrolitos normales. Pruebas de función hepática con Bilirrubina 1,78mg/dl, indirecta 1,01 mg/dl y directa 0,77 mg/dl, además GGT alterada 220 u/L, las transaminasa AST 71,2 u/L y ALT 53,6 u/L. Función Renal normal; albumina 3,17 g/dl. Infecciones agudas fueron descartadas (Inmunoglobulina IgG; CMV, Toxoplasma y Rubeola fueron positivas). La biopsia del hígado y el bazo mostraron fibrosis presinusoidal y septal IV/VI, hematopoyesis extramedular y la hipertensión portal. Todos los análisis microbiológicos fueron negativos. Se realizaron varios estudios de imagen, incluyendo angiografía por Resonancia magnética cerebral normal. Tomografía de tórax que evidenció dilatación anormal de la vena pulmonares por sobrecarga de volumen, y crecimiento de cavidades derechas. Angiorresonancia esplenoportal de circulación hepática mostró cambios regenerativos nodulares sin evidencia de lesiones focales neovasculares y circulación esplenoportal permeable. El ecocardiograma mostró múltiples fistulas secundarias intrapulmonares, función sistólica y diastólica conservada, estenosis pulmonar leve, gradiente pico de 36 y fracción de eyección del ventrículo izquierdo 73%.

En la hospitalización la paciente presentó varios episodios de epistaxis, deterioro de la función cardiopulmonar secundaria a fistulas arteriovenosas pulmonares. Por los episodios de epistaxis espontánea y recurrente, y la presencia de múltiples telangiectasias y malformaciones arteriovenosas pulmonares, se realizó el diagnóstico de síndrome de Rendu-Osler-Weber, a pesar de no tener historia familiar. Se descartó inmunodeficiencia y trastorno linfoproliferativo asociado. La paciente requirió manejo con alto flujo de oxígeno, antihipertensivos y broncodilatadores. Por cateterismo cardíaco se evidenciaron 7 fistulas arteriovenosas, que se embolizaron con coils (#60) con respuesta parcial. Debido a el desarrollo de nuevas fistulas arteriovenosas se propuso el tratamiento sistémico. En la literatura reportan el uso de estrógenos, talidomida y bevacizumab. Sin embargo por la edad de la paciente, la potencial toxicidad y teratogenicidad se descartó el uso de los dos primeros. Debido al éxito en el tratamiento de adultos con HTH, discusión multidisciplinaria y el comité de ética de la institución, se decidió iniciar bevacizumab. Bevacizumab fue administrado a dosis de 5mg/kg cada 15 días. Después de 8 meses de hospitalización, y la infusión de 6 dosis de bevacizumab, la paciente mejoró los síntomas respiratorios, episodios de epistaxis y la evolución de las AVMs. Se logró disminuir el oxígeno de una FiO2 60% a 28% con saturación de Oxígeno de 80%. Mejoría significativa de las telangiectasias faciales fue evidenciada. Las infusiones de el medicamento fueron bien toleradas, sin evidencia de infección o efectos adversos asociados.



## Discusión

HHT es un trastorno autosómico dominante, que incluye un amplio espectro de mutaciones y genes implicados. De acuerdo con la anomalía genética, diferentes órganos pueden estar involucrados. Además existe una alta incidencia de mutaciones de novo (3). El diagnóstico HHT es hecha por tres de los cuatro criterios de Curaçao (epistaxis, múltiples telangiectasias gastrointestinales, visceral, pulmón, hígado y / o lesiones cerebrales, y pariente de primer grado con HHT) (16). El paciente no tenía pariente de primer grado con HHT pero los otros tres criterios estaban presentes. Bevacizumab es un fármaco antiangiogénico, que se utiliza principalmente como un antineoplásico, la disminución de la progresión y la formación de nuevos vasos. El medicamento está aprobado por la FDA para el tratamiento de la enfermedad metastásica principalmente en cáncer de cuello uterino, glioblastoma, de pulmón de células pequeñas y el cáncer colorrectal (13,17). En cuanto a la HHT, bevacizumab se ha utilizado en los informes de casos y series, mostrando un buen resultado con la mejora de índice cardíaco en el 87,5% de los pacientes, y la reducción de la disnea y episodios de epistaxis 26-6 por mes, debido a la disminución de las malformaciones arteriovenosas. Secundaria a la mejora de la función cardiopulmonar, la necesidad de trasplante hepático en estos pacientes ha disminuido; y la calidad de vida en los aspectos emocionales, físicas y de vida mejoró en gran medida a los 6 meses después del inicio del tratamiento (15, 18)