

CONTRIBUTI ORIGINALI - CASI CONTRIBUTIVI

Diagnosi di malattia di Rendu-Osler-Weber in bambina con cianosi e teleangiectasie cutanee

Paola Quarello, Emilia Parodi, Daniela Renga, Loredana Farinasso, Paola Saracco

Divisione di Ematologia, Dipartimento di Scienze Pediatriche e dell'Adolescenza, Università degli Studi di Torino,

Ospedale Infantile Regina Margherita

Indirizzo per corrispondenza: paola.quarello@unito.it

Diagnosis of Rendu-Osler-Weber Syndrome in a child with cyanosis and muco-cutaneous telangiectasias

Key words

Abstract

We report the case of an 9 years old child with cyanosis and clubbing. Her mother was affected by Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT) with muco-cutaneous telangiectasias and epistaxis. Decreased level of oxygen in arterial blood was detected and CT scan showed a pulmonary arteriovenous malformation (AVM). The young patient underwent transcatheter embolization with good results. Diagnosis of HHT was done on the basis of HHT diagnostic criteria. Clinical features, diagnostic approaches and therapeutic strategies during the pediatric age are discussed.

SUMMARY

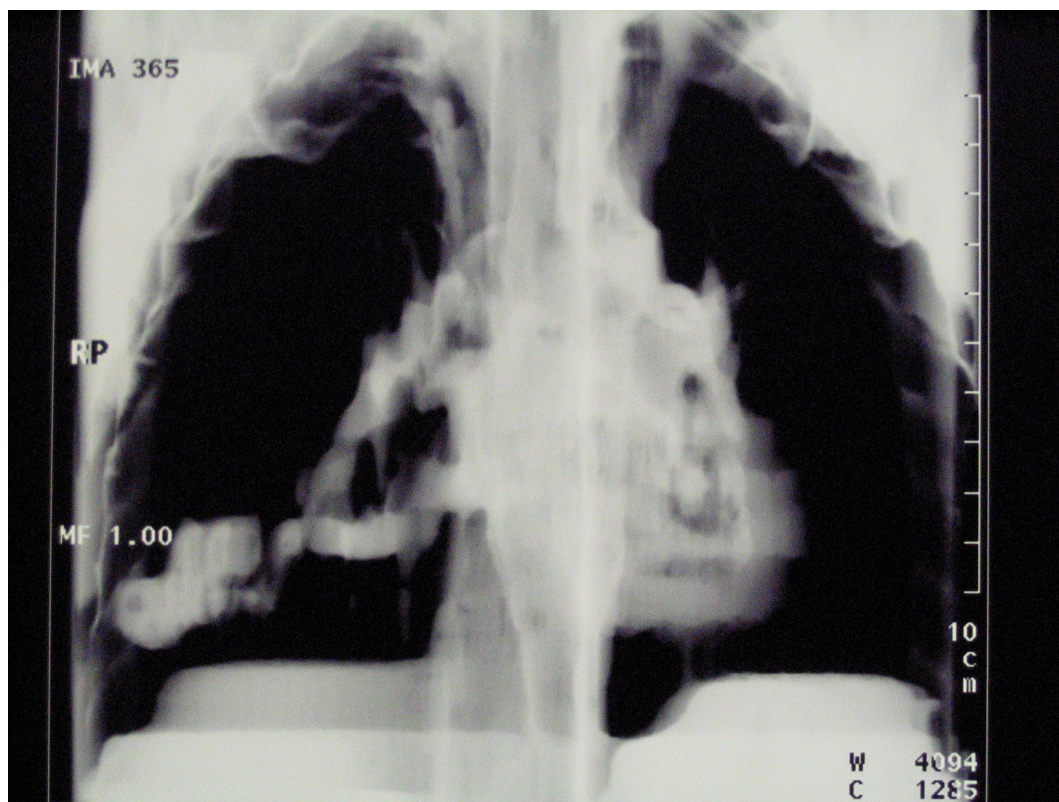
CASO CLINICO

F. è una bambina di 9 anni la cui mamma si rivolge al pediatra di famiglia perché ha notato la presenza di una deformazione alle dita delle mani. La bambina, in precedenza, ha sempre goduto di buona salute e ha raramente necessitato di una visita pediatrica. L'anamnesi fisiologica risulta nella norma: F. è nata a termine per parto eutocico da gravidanza decorata fisiologicamente. Le condizioni alla nascita erano buone, il peso neonatale adeguato all'età gestazionale (3250g). Ha

eseguito le vaccinazioni previste dalla legge. Non viene effettuata un'approfondita anamnesi familiare. Alla visita il pediatra di famiglia constata buone condizioni generali ma identifica una deformazione alle dita delle mani segnalata come "dita a bacchetta di tamburo"; riscontra inoltre una evidente cianosi labiale e periungueale. All'esame obiettivo non sono presenti altre anomalie. Il pediatra, in prima ipotesi, sospetta una patologia cardiaca; la bambina effettua pertanto una visita specialistica con l'esecuzione di elettrocardiogramma ed ecocardiogramma che evidenziano unicamente la presenza di uno sdoppiamento fisiologico del secondo tono. La pressione arteriosa risulta normale; non viene rilevata la saturazione dell'ossigeno.

Esclusa la presenza di una patologia cardiaca, il pediatra di famiglia, prescrive esami ematochimici con riscontro di eritrocitosi (Hb=16,3 g/dl; Hct=46,2 fl). In considerazione della policitemia associata a cianosi, F. viene inviata per consulenza ematologica presso la nostra Divisione. Approfondendo l'anamnesi la mamma riferisce di manifestare frequenti epistassi che costituiscono, insieme alla presenza di numerose teleangiectasie cutanee e mucose, l'unica manifestazione clinica della malattia di Rendu-Osler-Weber, ereditato dal padre. Segnala, inoltre, che la bambina ha sempre presentato, fin dalla prima infanzia, lieve cianosi labiale e periungueale associata a facile affaticamento durante lo sforzo.

F. mostra all'esame obiettivo buone condizioni generali, cianosi periorale e alle estremità; lingua e mucosa orale lievemente cianotiche. Dita a bacchetta di tamburo. Piccola teleangiectasia al naso, numerosi spider naevi al volto, mani e avambracci, vermiglio labiale; fini teleangiectasie non a chiazze alle regioni zigomatiche. All'apparato cardiaco: toni validi, ritmici, lieve impurità sistolica. All'apparato respiratorio: murmure vescicolare presente su tutto l'ambito polmonare. Addome trattabile, non dolente, organi ipocondriaci in limiti. Pressione arteriosa in range (100/75 mmHg). La saturazione dell'ossigeno in aria ambiente risulta, invece, gravemente ridotta (86-87%) sia in clinostatismo che in ortostatismo. Il quadro clinico, la policitemia, la ridotta saturazione dell'ossigeno considerati alla luce del dato anamnestico della malattia di Rendu-Osler-Weber nella mamma, ci hanno indotti a sospettare la presenza di una malformazione vascolare polmonare, compatibile con la malattia. Abbiamo pertanto effettuato una tomografia computerizzata del torace (TC) che ha evidenziato, a carico del parenchima polmonare di destra, la presenza di una grossolana anomalia vascolare a prevalenza venosa (vedi Figura a lato).



Per escludere la presenza di analoghe malformazioni vascolari in altri distretti, sono state effettuate inoltre una TC addominale e cerebrale, risultate entrambe nella norma. La bambina è stata sottoposta a embolizzazione percutanea della malformazione polmonare artero-venosa (MAV) con esito positivo. Nel post-operatorio si è assistito a graduale scomparsa della cianosi e della astenia sotto-sforzo. In base alla caratteristiche clinico-anamnesitiche è stata posta diagnosi di malattia di Rendu-Osler-Weber. È attualmente in corso l'indagine molecolare.

LA MALATTIA DI RENDU-OSLER-WEBER

La malattia di Rendu-Osler-Weber o Teleangectasia Emorragica Ereditaria (HHT, #187300) è una patologia a trasmissione autosomica dominante caratterizzata da una displasia vascolare sistemica. La prevalenza è di 1-2 individui su 10.000, con uguale incidenza nei due sessi¹. Le manifestazioni cliniche caratteristiche sono lesioni angiodisplastiche mucocutanee o viscerali (teleangectasie e malformazioni artero-venose), variamente distribuite a livello di tutto il sistema cardiovascolare. Dal punto di vista istogenetico le lesioni patologiche sono caratterizzate da vasi dilatati, verosimilmente venule post-capillari, la cui parete è costituita da uno strato endoteliale adeso a una membrana basale continua². HHT è stata descritta per la prima volta nel diciannovesimo secolo come un disordine caratterizzato da epistassi e sanguinamenti gastrointestinali associati ad anomalie vascolari³⁻⁵. Nel 1896 il medico francese Rendu la identificò come malattia ereditaria distinta dall'emofilia⁶. Nel ventesimo secolo Osler e Weber definirono il quadro completo delle sue manifestazioni cliniche^{7,8}.

BASI MOLECOLARI

HHT è una patologia a trasmissione autosomica dominante con una penetranza incompleta e un'espressività variabile. Recentemente sono stati identificati due geni causali, endoglin e Activin Like Kinase 1 (ALK1), codificanti entrambi per recettori TGF beta, rispettivamente di tipo III e di tipo I, espressi esclusivamente su cellule dell'endotelio vascolare^{2,9}. Mutazioni in tali geni permettono di distinguere la patologia in due sottotipi HHT1 e HHT2.

CLINICA E CRITERI DIAGNOSTICI

Le lesioni vascolari si esprimono clinicamente come teleangectasie e malformazioni artero-venose di cute, mucose e visceri (polmoni, fegato ed encefalo). I criteri clinici diagnostici per la malattia di Rendu Osler Weber sono stati elaborati nel 2000 da un gruppo di studio internazionale¹⁰ e sono riportati in Tabella. La difficoltà di confermare il sospetto diagnostico in base a soli criteri clinici in età pediatrica, risulta evidente se si considera che le manifestazioni non sono in genere presenti alla nascita e compaiono progressivamente all'aumentare dell'età. È stato riportato che all'età di 16 anni il 29% dei pazienti non presenta alcun segno clinico suggestivo di HHT; all'età di 40 anni oltre il 90% dei soggetti affetti è clinicamente sintomatico^{1,11}.

1.

2. Teleangiectasie multiple presenti nelle sedi tipiche della malattia (labbra, cavo orale, naso e polpastrelli delle dita)
3. Fistole, MAV o altre anomalie vascolari agli organi interni (stomaco, intestino, fegato, cervello, midollo spinale o polmoni)
4. Familiarità positiva (un parente di 1° grado con HHT “definita”)

Diagnosi: *definita*, ≥ 3 su 4 criteri; *sospetta*, 2 su 4 criteri; *improbabile*, < 2 su 4 criteri

Tabella.

EPISTASSI

Le epistassi sono un disturbo molto frequente in età pediatrica. La diagnosi differenziale tra sanguinamento nasale da HHT ed epistassi benigna del bambino può essere effettuata con una semplice visita ORL; le teleangiectasie della mucosa nasale sono, infatti, facilmente distinguibili dalle varici del *Locus Valsalvae* comunemente evidenziate in bambini con epistassi frequenti.

Rappresentano il segno clinico più precoce e frequente della malattia (riportato nel 78-96% dei soggetti adulti). Sono state riportate in circa il 50% dei soggetti pediatrici HHT¹². Presentano comunemente tendenza all'aggravamento con il progredire dell'età¹³.

Il sintomo ha notevole variabilità di espressione clinica individuale e intrafamiliar, sia in termini di frequenza (da uno-due episodi/anno a numerosi episodi giornalieri) che di intensità e durata. Il trattamento di supporto può pertanto variare dalla sola supplementazione marziale alla necessità di emotrasfusione. Non sono al momento disponibili dati di letteratura riguardo all'utilizzo e all'efficacia nel bambino dei diversi trattamenti comunemente impiegati in età adulta¹⁴⁻¹⁷. Recente la segnalazione di buoni risultati ottenuti su 4 pazienti pediatrici con laser terapia¹².

TELEANGIECTASIE CUTANEE E MUCOSE

Le teleangiectasie cutanee e mucose sono piccole lesioni rilevate, assai fragili, che scompaiono alla digitopressione, di colore rosso violaceo, con un diametro di 1-3 mm, prevalentemente localizzate a livello di guance, labbra, lingua, palato, palpebre, congiuntive, polpastrelli e letto ungueale. Riportate in circa il 75% dei pazienti adulti¹, tendono a comparire nella terza decade di vita¹⁸. Possono, tuttavia, essere presenti anche nell'infanzia¹² e presentano una tendenza ad aumentare in numero e dimensione con l'età¹.

Risultati cosmetici possono essere ottenuti mediante cauterizzazione o laserterapia¹⁹.

Importante è la diagnosi differenziale con altri tipi di lesioni vascolari, in particolare gli angiomi stellati (spider naevi) costituiti da una arteriola centrale da cui si irradiano numerosi piccoli vasi; essi scompaiono alla digitopressione per poi ricomparire con andamento centrifugo a dimostrazione dell'origine arteriolare della lesione. Le localizzazioni tipiche sono

a livello del volto, parte alta del tronco ed estremità superiori, raramente interessano le mucose; nell'infanzia è tipica la localizzazione al dorso delle mani e delle dita. In età adulta, diversamente da quella infantile, gli angiomi stellati sono comunemente associati ad epatopatia cronica²⁰.

COINVOLGIMENTO GASTROINTESTINALE

Sanguinamenti gastrointestinali (ematemesi o, più tipicamente, melena) si verificano in meno di un terzo dei pazienti e generalmente esordiscono dopo la quinta o sesta decade di vita²¹⁻²⁴. Sporadiche le segnalazioni in età pediatrica¹².

COINVOLGIMENTO EPATICO

In più del 30% dei soggetti adulti HHT è riportato un interessamento asintomatico delle strutture vascolari del fegato.

Sono limitate le segnalazioni di scompenso cardiaco, ipertensione portale o patologia biliare secondarie a localizzazione epatica²⁵.

COINVOLGIMENTO CEREBRALE

Malformazioni artero venose a livello cerebrale sono riportate con una prevalenza del 5-20% nella popolazione adulta e pediatrica. Il rischio di emorragia cerebrale massiva è del 2-4% per anno nella popolazione pediatrica affetta da HHT²⁶.

COINVOLGIMENTO POLMONARE

Malformazioni artero-venose (MAV) a livello polmonare sono complessivamente riportate in una percentuale compresa tra il 5 e il 50% dei pazienti²⁷. La sintomatologia polmonare si manifesta solitamente intorno alla seconda-terza decade di vita ed è presente in meno di un terzo dei casi. I sintomi includono tosse, dispnea e cianosi cutanea, specialmente periorale e ungueale, dovute a ipossiemia arteriosa secondaria a shunt destro-sinistro. Il primo segno clinico può tuttavia essere rappresentato da sequele neurologiche di emorragie, embolie o ascessi cerebrali, indipendentemente dalla presenza di sintomatologia polmonare.

Nonostante le MAV possano essere presenti già alla nascita, rare sono le segnalazioni di sintomatologia polmonare in età pediatrica (15% dei casi)^{12, 28}.

La diagnosi si avvale della misurazione della saturazione dell'ossigeno (in clino- e ortostatismo) associata ad indagini di imaging (radiografia, tomografia computerizzata del torace con studio angiografico e ecocardiografia).

In età pediatrica il trattamento di prima scelta consiste nell'embolizzazione percutanea della malformazione vascolare²⁹. Un follow-up clinico-strumentale dopo l'intervento è necessario; utile inoltre la profilassi antibiotica in caso di interventi chirurgici o cure dentarie.

CONCLUSIONI

La malattia di Rendu-Osler-Weber è una patologia difficile da diagnosticare, specie in età infantile, sulla base dei soli dati clinici³⁰. Il sanguinamento nasale, pur essendo il segno clinico più frequente e precoce, è comunque comune in età pediatrica e pertanto, se isolato, aspecifico. In un bambino con sintomatologia suggestiva di HHT è fondamentale indagare la presenza di familiari con diagnosi certa di HHT. In caso di dato anamnestico positivo è necessario effettuare indagine molecolare; tale indagine dovrà essere estesa a tutti i familiari al fine di identificare i soggetti affetti e di avviarli ad un programma di follow-up, anche se ancora asintomatici.

Il caso descritto è emblematico di un esordio atipico e caratterizzato da una sintomatologia totalmente differente da quella presentata dai familiari affetti. Concludiamo pertanto sottolineando l'importanza di un'attenta anamnesi familiare che deve essere effettuata ricordando l'estrema variabilità clinica intrafamiliare caratteristica di questa patologia.

BIBLIOGRAFIA

- Plauchu H, de Chadarevian JP, Bideau A, Robert JM. Age-related clinical profile of hereditary hemorrhagic telangiectasia in an epidemiologically recruited population. *Am J Med Genet* 1989;32:291-7.
- McAllister KA, Grogg KM, Johnson DW, Gallione CJ, Baldwin MA, Jackson CE, et al. Endoglin, a TGF-beta binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1. *Nat Genet* 1994;8:345-51.
- Ryder REJ, Mir MA, Freeman EA. An aid to the MRCP short cases. Oxford: Blackwell Scientific, 1986.
- Sutton HG. Epistaxis as an indication of impaired nutrition, and of degeneration of the vascular system. *Medical Mirror* 1864;1:769-81.
- Legg W. A case of haemophilia complicated with multiple naevi. *Lancet* 1876:856-7.
- Rendu H. Epistaxis repetées chez un sujet porteur de petits angiomes cutanés et muqueux. *Gazette des Hôpitaux Civils et Militaires (Paris)* 1896;135:1322-3.
- Osler W. On a family form of recurring epistaxis, associated with multiple telangiectases of the skin and mucous membranes. *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital* 1901;12:333-7.
- Weber F. Multiple hereditary developmental angiomas (telangiectases) of the skin and mucous membranes associated with recurring haemorrhages. *Lancet* 1907:160-2.
- Berg JN, Gallione CJ, Stenzel TT, Johnson DW, Allen WP, Schwartz CE, et al. The activin receptor-like kinase 1 gene: genomic structure and mutations in hereditary hemorrhagic telangiectasia type 2. *Am J Hum Genet* 1997;61:60-7.
- Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJ, et al. Diagnostic criteria for hereditary haemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet* 2000;91:66-7.
- Porteus MEM, Burn J, Proctor SJ. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a clinical analysis. *J Med Genet* 1992;29:527-30.
- Folz BJ, Zoll B, Alfke H, Toussaint A, Maier RF, Werner JA. Manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia in children and adolescents. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006;263:53-61.
- Guttmacher AE, Marchuk DA, White RI Jr. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 1995;333:918-24.
- Saunders WH. Septal dermoplasty for hereditary telangiectasia and other conditions. *Otolaryngol Clin North Am* 1973;6:745-55.
- Parkin JL, Dixon JA. Laser photocoagulation in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1981;89:204-8.
- Harrison DF. Use of estrogen in treatment of familial hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope* 1982;92:314-20.
- Elden L, Montanera W, Terbrugge K, Willinsky R, Lasjaunias P, Charles D. Angiographic embolization for the treatment of epistaxis: a review of 108 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;111:44-50.
- Braverman IM, Keh A, Jacobson BS. Ultrastructure and three-dimensional organization of the telangiectases of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Invest Dermatol* 1990;95:422-7.
- Morelli JG, Huff JC, Weston WL. Treatment of congenital telangiectatic vascular malformations with the pulsed-dye laser (585 nm). *Pediatrics* 1993;92:603-6.
- Finn SM, Rowland M, Lawlor F, Kinsella W, Chan L, Byrne O, O'Mahony O, Bourke B. The significance of cutaneous spider naevi in children. *Arch Dis Child* 2006;91:604-5.
- Vase P, Grove O. Gastrointestinal lesions in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Gastroenterology* 1986;91:1079-83.
- Korzenik JR. Hereditary hemorrhagic telangiectasia and other intestinal vascular anomalies. *Gastroenterologist* 1996;4:203-10.
- Sharma VK, Howden CW. Gastrointestinal and hepatic manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Dig Dis* 1998;16:169-74.
- Abdalla SA, Geisthoff UW, Bonneau D, Plauchu H, McDonald J, Kennedy S, et al. Visceral manifestations in hereditary haemorrhagic telangiectasia type 2. *J Med Genet* 2003;40:494-502.
- Garcia-Tsao G, Korzenik JR, Young L, Henderson KJ, Jain D, Byrd B, et al. Liver disease in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J* 2000;343:931-6.
- 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:E12.
- Kjeldsen AD, Oxhøj H, Andersen PE, Green A, Vase P. Prevalence of pulmonary arteriovenous malformations (PAVMs) and occurrence of neurological symptoms in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia (T). *J Intern Med* 2000;248:255-62.
- Olgunturk R, Oguz D, Tunaoglu S, Ikizler C, Sezgin A, Ku-

- la S. Pulmonary arteriovenous fistula in the newborn: a case report of Rendu-Osler-Weber syndrome and a review of the literature. *Turk J Pediatr* 2001;43:332-7.
- Faughnan ME, Thabet A, Mei-Zahav M, Colombo M, Maclusky I, Hyland RH, et al. Pulmonary arteriovenous malformations in children: outcomes of transcatheter embolotherapy. *J Pediatr* 2004;145:826-31.
 - Giordano P, Nigro A, Del Vecchio GC, Sabbà C, De Mattia D. HHT in childhood: screening for special patients. *Curr Pharm Des.* 2006;12:1221-5.