

Caso clínico

Síndrome Rendu Osler Weber asociado a Espondilodiscitis por *Staphylococcus aureus*

(Osler Weber Rendu syndrome associated with *Staphylococcus aureus* Spondylodiscitis)

Bianca Carranza-Valverde,¹ Juan-Ignacio Padilla-Cuadra^{2,3} y Fabián Carballo-Madriral^{2,3,4}

Resumen

La telangiectasia hemorrágica hereditaria o síndrome de Rendu-Osler-Weber, es un desorden autonómico dominante, debido a mutaciones del gen de la endoglina o del gen de la cinasa análoga al receptor de activina. Dicha enfermedad se caracteriza por la presencia de telangiectasias en piel y mucosas, epistaxis recurrente y espontánea, además de malformaciones arteriovenosas en pulmones, cerebro y sistema gastrointestinal. Se ha reportado la asociación entre esta entidad e infecciones en diferentes sitios por *Staphylococcus aureus*. Los mecanismos de dicha predisposición incluyen la presencia de fístulas arteriovenosas y disfunción polimorfonuclear. Se reporta el caso de una paciente portadora de la enfermedad que asoció osteomielitis vertebral; requirió tratamiento antibiótico prolongado y cirugía de fusión e instrumentación de la columna vertebral a nivel torácico. Es necesario considerar este tipo de infecciones en pacientes con tal enfermedad, lo cual puede ayudar a la escogencia del tratamiento antibiótico y del manejo del paciente más expedito.

Descriptores: telangiectasia hemorrágica hereditaria, síndrome Rendu Osler Weber, *Staphylococcus aureus* (SA), osteomielitis vertebral.

Abstract

Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia or Osler-Weber-Rendu syndrome is a dominant autonomic disorder caused

by mutations of the endoglin gene or the kinase gene similar to the activin receptor. This disease is characterized by the presence of telangiectasia on skin and mucous, recurrent and spontaneous epistaxis, as well as arteriovenous malformations in lungs, brain and gastrointestinal system. The association between this disease and infections in several places of the body with *Staphylococcus aureus* has been reported. The mechanisms of this predisposition include the presence of arteriovenous fistulas and polymorphonuclear dysfunction. A case is reported about a patient carrying the disease associated with vertebral osteomyelitis, who required a prolonged antibiotic treatment and instrumentation of the vertebral column at thoracic level. It is necessary to consider this type of infections in patients with this disease, which may help when choosing the antibiotic treatment and a more expeditious patient management.

Keywords: Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia, Osler-Weber-Rendu syndrome, *Staphylococcus aureus* (SA), vertebral osteomyelitis.

Fecha recibido: 16 de diciembre 2015

Fecha aprobado: 05 de mayo 2016

La espondilodiscitis es una condición infecciosa que afecta no solo las vértebras, sino también el disco intervertebral y con frecuencia se aísla *Staphylococcus aureus* como agente etiológico. El origen de la infección puede ser por inoculación directa durante un procedimiento quirúrgico, o bien, por diseminación hematogena de un foco distante. Cuando hay compromiso del canal vertebral se puede convertir en una emergencia neuroquirúrgica, ya que puede llegar a comprimir la médula espinal y el paciente desarrolla déficit neurológico. Aunque este tipo de infecciones no son raras, hay que destacar algunas condiciones o comorbilidades en las que el paciente está particularmente predispuesto. Tal es el caso de los pacientes portadores de la enfermedad de Rendu-Osler-Weber. Esta entidad, también llamada telangiectasia hemorrágica hereditaria, se asocia con malformaciones arteriovenosas que facilitan la diseminación de una bacteriemia por estafilococo. Los objetivos del artículo son presentar un caso clínico de dicha patología, que demuestra esta asociación en una paciente con severas complicaciones neurológicas y pulmonares, y evidenciar esta predisposición a través de diferentes estudios.

Trabajo realizado en el Departamento de Neurocríticos y Neurocirugía del Hospital "Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia", Caja Costarricense de Seguro Social.

Afiliación de los autores: ¹Clínica "Dr. Carlos Durán", ²Hospital "Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia", ³Universidad de Iberoamérica y ⁴Universidad de Costa Rica.

✉bcv10@hotmail.com

ISSN 0001-6012/2016/58/3/129-132

Acta Médica Costarricense, © 2016

Colegio de Médicos y Cirujanos

de Costa Rica

Caso clínico

Paciente femenina de 61 años, con antecedente de tabaquismo crónico por aproximadamente 20 años. Además, conocida portadora de Enfermedad de Rendu-Osler-Weber, e hipotiroidismo desde hace 45 años, en tratamiento de sustitución hormonal con levotiroxina; hipertensa desde hace 15 años en tratamiento con Irbesartán; insuficiencia cardíaca congestiva en tratamiento con furosemda y espirinolactona; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) desde hace 7 años, en tratamiento con anticolinérgicos y esteroides inhalados. Agrega trastorno de ansiedad en tratamiento con ansiolítico y antidepressivo tricíclico.

Consultó en varias ocasiones al Servicio de Emergencias por cuadro de disnea y epistaxis. Dicho padecimiento fue catalogado como exacerbación del asma bronquial. Pese al tratamiento, la paciente persistió con síntomas, motivo por el cual decidió consultar en clínica privada donde se le diagnosticó un empiema pulmonar, hallazgo puesto en evidencia por un TAC de tórax. Se le realizó drenaje mediante sonda torácica. El análisis bacteriológico del líquido drenado demostró ser un empiema, y de este se logró aislar *Staphylococcus aureus* multisensible a antibióticos. Se inició tratamiento con vancomicina endovenosa. Eventualmente, al cabo de tres días, la paciente agregó deterioro para la marcha con franca paraparesia espástica y compromiso sensitivo, sin afectación de esfínteres, por lo que se sospechó compresión medular y fue trasladada a otro centro hospitalario para estudiar su nueva patología. En ese lugar se intentó continuar la terapia endovenosa con

vancomicina, pero presentó reacción catalogada como alérgica y se cambió el tratamiento a oxacilina endovenosa.

El hemograma mostró hemoglobina en 9,7 gr/dl y el leucograma de 7780/mm³. Las pruebas de coagulación mostraron tiempo de protrombina en 13 segundos (76 % de actividad) y tiempo parcial de tromboplastina en 32,7 segundos. Los marcadores de inflamación reportaron velocidad de eritrosedimentación en 50 mm/hr y proteína C reactiva en 15,8 mg/dl.

Se realizó nueva tomografía de columna torácica, en la cual se demostró severa lesión lítica vertebral a nivel T9 asociado a osteomielitis, compresión medular y posible colección epidural, más colapso del disco intervertebral en T9-T10. La resonancia magnética nuclear confirmó la presencia absceso epidural anterior de la medula espinal (Figura 1).

Se diagnosticó una espondilodiscitis piógena con absceso epidural y se decidió intervenir para drenaje quirúrgico del absceso, toma de cultivos, resección de los cuerpos vertebrales destruidos, lavado y estabilización.

Se realizó una primera intervención de tipo fusión espinal anterior T8 a T10 (6 agosto 2014) con drenaje del absceso y lavado quirúrgico, corpectomía parcial de T 10 y total de T9, con colocación de malla intersomática con injerto autólogo, disquetomía T8-T9 y T9-T10 y colocación de sonda de tórax. Luego se efectuó una segunda intervención de estabilización, abordaje posterior con instrumentación de T7-T12 con tornillos transpediculares. Los cultivos del material discal y vertebral resecaado fueron negativos, producto de la antibioticoterapia que recibió durante 2 semanas.

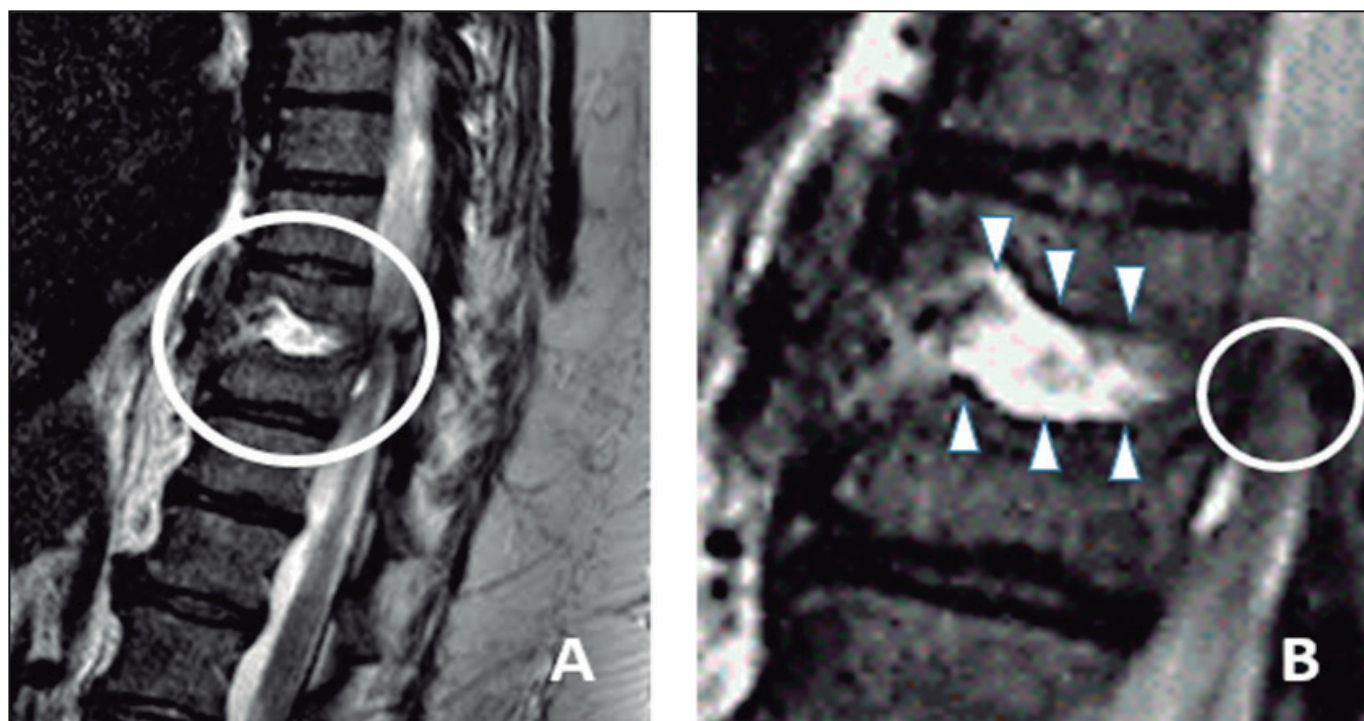


Figura 1. Resonancia magnética nuclear de columna presenta lesión lítica vertebral a nivel de T9 (A). Se muestra en el acercamiento (B) colapso del espacio entre T9-T10 (puntas de flecha) y asocia compresión medular más colección epidural (círculo).

En el postoperatorio inmediato la paciente requirió ventilación mecánica por alteración del sensorio y patrón respiratorio inadecuado. Agregó posteriormente neumonía asociada al ventilador con secreción bronquial purulenta y elevación de marcadores inflamatorios, por lo cual se hizo cultivo de secreción bronquial.

Se dio cobertura antibiótica contra gérmenes gram negativos y luego se confirmó aislamiento bacteriológico positivo por *Pseudomona aeruginosa* multisensible (se trató con amikacina, ceftazidime, oxacilina y levofloxacina). Dado que fue difícil el proceso de desacostumbramiento ventilatorio, se decidió en el postoperatorio 9, realizar traqueostomía. Se logró independizar del ventilador mecánico, y se inició movilización al día 5. Se consiguió egresar de la Unidad de Cuidado Crítico. Continuó proceso de rehabilitación y completó 4 semanas de tratamiento antibiótico. Posteriormente se egresó con tratamiento antibiótico oral por 2 semanas más, con adecuada evolución general.

Discusión

La telangiectasia hemorrágica hereditaria es una enfermedad autosómica dominante con una incidencia de 1 caso por 5000 a 8000 habitantes.¹ Fue descrita por primera vez por Henry Gawn Sutton, en 1864.² Henri Jules Louis Marie Rendu describió, en 1896, un caso en un paciente con epistaxis recurrente.³ William Osler estableció su origen hereditario y Frederich Weber realizó la descripción clínica en una serie de casos.^{4,5} La entidad se caracteriza por la presencia de epistaxis recurrente, telangiectasias cutáneas y malformaciones arteriovenosas viscerales que afectan los pulmones, el tracto gastrointestinal y el cerebro.⁶

Para el diagnóstico se utilizan los criterios de Curazao, considerándose definitivo si se cumplen por lo menos 3 de los siguientes hallazgos: epistaxis espontáneas recurrentes, presencia de telangiectasias, historia familiar de la condición y presencia de lesiones viscerales.⁷

Desde el punto de vista genético hay alteraciones en la endoglinina (THH tipo I), quinasa similar al receptor activina (THH tipo II) y la proteína Smad 4 (THH tipo II), asociándose el tipo 4 con alteraciones del cromosoma 5 y el tipo IV a al cromosoma 7.⁸

Uno de los hallazgos más frecuentes es la presencia de malformaciones arteriovenosas en cerebro, hígado y, muy especialmente, a nivel pulmonar, lo que se presenta entre el 15 al 33% de los pacientes, los cuales se complican con hipertensión pulmonar.⁹ Las malformaciones en este nivel pueden asociarse a embolias sépticas y a la producción de abscesos cerebrales.¹⁰ En el presente caso no se realizaron estudios adicionales para descartar malformaciones arteriovenosas en algún sitio.

La predisposición a infecciones en este tipo de pacientes incluye sitios cerebrales y extracerebrales.^{11,12} Por su parte, Dupuis *et al.* reportaron 4 casos de infección espinal, que corresponden a un 6,2 %.¹¹ Entre los sitios extracerebrales se han descrito: endocarditis bacteriana, empiema, abscesos

hepáticos y espondilodiscitis, siendo frecuentemente aislado *Staphylococcus aureus* como germen responsable.^{13,14} Musso y colaboradores lograron identificar en su experiencia, únicamente 1 caso de espondilodiscitis,¹³ debido a lo cual, el caso que se presenta puede considerarse particularmente inusual.

El mecanismo para dicha predisposición podría estar vinculado con la ocurrencia de episodios de epistaxis, lo cual conlleva, principalmente por uso de taponamiento, a colonización por este germen.^{11,13,15} A diferencia de los abscesos cerebrales, las infecciones extracerebrales podrían estar más bien asociadas a esta colonización y no obedecer a las malformaciones arteriovenosas pulmonares. Aunque se ha estudiado poco, también se ha logrado determinar que hay deficiencia en la capacidad fagocítica de neutrófilos y monocitos en estos pacientes.¹⁶ No obstante, Blanco y colaboradores no lograron encontrar disfunción linfocitaria en esta población.

El caso reportado de la paciente con síndrome Rendu Osler Weber, ilustra la presencia de un proceso infeccioso por estafilococo, lo cual obliga a descartar sitios extracerebrales tipo espondilodiscitis, como foco infeccioso oculto. Es de especial interés que la presentación inicial fue a nivel respiratorio, lo que desvió la causa real del proceso infeccioso encontrado luego a nivel vertebral, de manera que es necesario sospechar este tipo de afecciones en presencia de algún proceso infeccioso de foco no identificado.

Referencias

1. M E Begbie ME, Wallace GMF, Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): a view from the 21st century. *Postgrad Med J.* 2003; 79:18–24.
2. Hanes FM. Multiple hereditary telangiectases causes hemorrhage (hereditary hemorrhagic telangiectasia). *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1909; 20: 63–73.
3. Rendu H. Épistaxis répétées chez un sujet porteur de petits angiomes cutanés et muqueux. *Gaz des Hôpitaux.* 1896; 1: 1322–23.
4. Osler W. On a family form of recurring epistaxis, associated with multiple telangiectases of the skin and mucous membranes. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1901; 7: 333–337.
5. Weber FP. Multiple hereditary developmental angiomas (telangiectases) of the skin and mucous membranes associated with recurring haemorrhages. *Rev Lancet.* 1907; 2: 160–162.
6. Fuchizaki U, Miyamori H, Kitagawa S, Kaneko S, K. Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber disease). *Rev Lancet.* 2003; 362: 1490–1494.
7. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, *et al.* Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet.* 2000; 91: 66–67.
8. Giovani FS, Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a clinical and scientific review. *Rev European Journal of Human Genetics.* 2009; 17: 860–871.
9. Trembath RC, Thomson JR, Machado RD, Morgan NV, Atkinson C, Winship I, Simonneau G, Galie N, Loyd JE, Humbert M, Nichols WC, Morrel NW. Clinical and molecular genetic features of Pulmonary Hypertension in patients with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Rev N Engl J Med.* 2001; 345: 325-334.
10. Cortez Juarez A, Dell'Aringa A, Nardi J, Kobari K, Moron Rodrigues V, Martins Perches Filho R. Rendu-Osler-Weber Syndrome: case report and literature review. *Bras Otorrinolaringol.* 2008; 74: 452-457.

11. Dupuis GS, Decullier E, Lesca G, *et al*. Hemorrhagic Hereditary Telangiectasia (Rendu-Osler Disease) and Infectious Diseases: An Underestimated Association. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44: 841-845.
12. McDonald J, Bayrak-Toydemir P, Pyeritz RE. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: an overview of diagnosis, management, and pathogenesis. *Rev Genet. Med.* 2011; 13: 607-616.
13. Musso M, Capone A, Chinello P, Di Bella S, Galati V, Noto P, *et al*. Extra-cerebral severe infections associated with haemorrhagic hereditary telangiectasia (Rendu-Osler- Weber Disease): five cases and a review of the literature. *Rev Le Infezioni in Medicina.* 2014 ; 1:50-56.
14. Morita H, Kimura N, Yuri K, Adachi K, Yamaguchi A, Adachi H. Bentall Operation for Prosthetic Valve Endocarditis with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2013; 1:1 -3.
15. Duval X, Djendli S, Le Moing V, Longuet P, Barry B, Lepout B, Vilde J. Recurrent *staphylococcus aureus* extracerebral infections complicating Hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Rendu- Weber disease). *Am J Med* 2001; 110: 671-672.
16. Cirulli A, Loria MP, Dambra P, Di Serio F, Ventura MT, Amati L, *et al*. Patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) exhibit a deficit of polymorphonuclear cell and monocyte oxidative burst and phagocytosis: a possible correlation with altered adaptive immune responsiveness in HHT. *Curr Pharm Des.* 2006; 12:1209.