Macroquelia y telangiectasias faciales como presentación atípica de síndrome de malformación capilar-malformación arteriovenosa tipo 2 (CM-AVM 2)

Roger Rovira López¹, Luis Alberto Pérez Jurado², Ramon M Pujol Vallverdú¹
1. Servicio de Dermatología, Parc de Salut Mar Barcelona
2. Servicio de Genética, Parc de Salut Mar Barcelona

Caso clínico

Hombre de 53 años, con antecedentes de cirrosis hepática grado Child-Pugh B por virus de la hepatitis C en respuesta viral sostenida desde 2004, con complicaciones secundarias de hemorragia digestiva alta por varices esofágicas, esplenomegalia y plaquetopenia.

Derivado al servicio de Dermatología para tratamiento de queratosis actínica en sien izquierda. Durante nuestra valoración, destacaron la presencia de múltiples telangiectasias faciales distribuidas en mejillas, zona frontal, perioral, dorso nasal y párpados, así como macroquelia a nivel de labio superior e inferior (Figuras 1 y 2) con presencia de pápulas coalescentes de aspecto vascular, por las que el paciente no había consultado previamente. Las lesiones eran asintomáticas y se habían desarrollado lenta y progresivamente.

Figura 1



Figura 2



No se objetivaron lesiones a nivel del resto de la mucosa oral ni resto de tegumento cutáneo. En la anamnesis dirigida, el paciente refería epistaxis recurrentes de años de evolución por las que nunca había consultado y negaba antecedentes familiares con sintomatología similar.

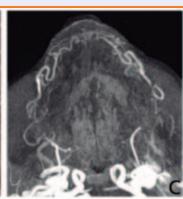
Se solicitó una ecografía de zona labial que objetivó aumento de partes blandas con aumento de vascularización de origen arterial y venoso (Figura 3A). Se amplió el estudio con angio-RMN con contraste que se informó como "tumefacción labial a expensas de cambios edematosos difusos del tejido celular subcutáneo y prominencia de múltiples pequeños vasos serpiginosos provenientes de arterias labiales" (Figuras 3B-C). No se identificaron shunts arteriovenosos valorables ni imágenes sugestivas de una malformación arterio-venosa, venosa ni linfática.

Se descartaron malformaciones y fístulas arteriovenosas a nivel de sistema nervioso central.

Figura 3







El paciente rechazó ampliar estudio con biopsia cutánea y angiografía. El equipo de otorrinolaringología no objetivó telangiectasias a nivel de mucosa nasal.

Sin poder descartar la presencia de telangiectasias secundarias a su hepatopatía de base, se sospechó el diagnóstico de telangiectasia hereditaria hemorrágica (HHT) pero al no cumplir con suficientes criterios diagnósticos (criterios de Curação) decidimos solicitar estudio genético identificando una variante heterozigota *missense* en el gen EPHB4, probablemente patogénica, lo que permitió establecer el diagnóstico de un síndrome CM-AVM2.

CM-AVM2 es un síndrome de reciente descripción con variantes patogénicas en el gen EPHB4. Es un trastorno autosómico dominante, con alta penetrancia y expresividad clínica variable incluyendo malformaciones capilares, telangiectasias, epistaxis, manchas de Bier, así como malformaciones y/o fístulas arteriovenosas a nivel facial, extremidades y sistema nervioso central.

La presencia de múltiples telangiectasias faciales y labiales es un hallazgo frecuente en el síndrome CM-AVM2 pero la macroquelia asociada en nuestro caso no ha sido descrita previamente en la literatura y debería considerarse dentro de su espectro clínico. Esta observación ilustra la necesidad de considerar el diagnóstico de síndrome CM-AVM2 en pacientes adultos con múltiples telangiectasias faciales asociadas a epistaxis e incluir este proceso dentro del diagnóstico diferencial de una HHT y otras malformaciones vasculares síndrómicas como CM-AVM1, síndrome de Sturger-Weber o síndrome de Klippel-Trenaunay.

Referencias

- 1. Amyere M, Revencu N, Helaers R, et al. Germline loss-of-function mutations in EPHB4 cause a second form of capillary malformation-arteriovenous malformation (CM-AVM2) deregulating RAS-MAPK signaling. *Circulation*. 2017;136(11):1037-1048. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026886
- 2. Bayrak-Toydemir P, Stevenson DA. Capillary Malformation-Arteriovenous Malformation Syndrome. *GeneReviews*®. Published online September 12, 2019. Accessed January 24, 2023. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK52764/
- 3. Wooderchak-Donahue WL, Akay G, Whitehead K, et al. Phenotype of CM-AVM2 caused by variants in EPHB4: how much overlap with hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT)? *Genet Med.* 2019;21(9):2007-2014. doi:10.1038/S41436-019-0443-Z
- 4. Brix ATH, Tørring PM, Bygum A. Capillary Malformation-arteriovenous Malformation Type 2: A Case Report and Review. *Acta Derm Venereol.* 2022;102. doi:10.2340/actadv.v102.1126
- 5. Guilhem A, Dupuis-Girod S, Espitia 0, et al. Seven cases of hereditary haemorrhagic telangiectasia-like hepatic vascular abnormalities associated with EPHB4 pathogenic variants. *J Med Genet*. Published online February 22, 2023:jmg-2022-109107. doi:10.1136/JMG-2022-109107
- 6. Valdivielso-Ramos M, Martin-Santiago A, Azaña JM, et al. Capillary malformation-arteriovenous malformation syndrome: a multicentre study. *Clin Exp Dermatol*. 2021;46(2):300-305. doi:10.1111/CED.14428
- Haefliger S, Adams S, Nandakumar A, Nguyen L, Wargon O. CM-AVM syndrome A prospective observational study of unrelated paediatric cases. *Australasian Journal of Dermatology*. 2021;62(3):347-353. doi:10.1111/AJD.13651
- 8. Yu J De, Streicher JL, Medne L, Krantz ID, Yan AC. EPHB4 Mutation Implicated in Capillary Malformation–Arteriovenous Malformation Syndrome: A Case Report. *Pediatr Dermatol.* 2017;34(5):e227-e230. doi:10.1111/PDE.13208

