

LE CAS CLINIQUE DU MOIS

Maladie de Rendu-Osler et malformations artérioveineuses pulmonaires chez l'enfant

M. THIMMESCH (1), K. EL ABD (1), D. BRISBOIS (2), J. KHAMIS (3), M. LEWIN (3), P. PHILIPPET (4)

RÉSUMÉ : La maladie de Rendu-Osler, ou télangiectasies hémorragiques héréditaires, est une dysplasie vasculaire constitutionnelle. Elle se caractérise par des épistaxis spontanées et récidivantes, des télangiectasies cutanéomuqueuses et viscérales et des malformations artérioveineuses. En dehors d'un dépistage familial, cette maladie est rarement diagnostiquée à l'âge pédiatrique étant donné l'apparition tardive des symptômes cliniques typiques. Cependant, les malformations artérioveineuses sont parfois présentes dès le plus jeune âge avec des risques importants de morbidité, d'où l'importance d'un diagnostic précoce. Nous décrivons deux cas pédiatriques de maladie de Rendu-Osler et de malformations artérioveineuses pulmonaires avec des présentations cliniques très différentes.

MOTS-CLÉS : *Maladie de Rendu-Osler - Malformation artérioveineuse pulmonaire*

HEREDITARY HEMORRHAGIC TELANGIECTASIA AND PULMONARY ARTERIOVENOUS MALFORMATIONS IN CHILDREN

SUMMARY : Hereditary hemorrhagic telangiectasia is a constitutional vascular dysplasia characterized by chronic epistaxis, mucocutaneous and visceral telangiectasias and arteriovenous malformations. Apart from family screenings, the disease is rarely diagnosed during the pediatric age given the late advent of typical clinical symptoms. Nevertheless, arteriovenous malformations are sometimes already present at a young age with significant morbidity risk. Therefore, it is important to establish an early diagnosis. We describe two pediatric cases of hereditary hemorrhagic telangiectasia and pulmonary arteriovenous malformations with divergent clinical presentation.

KEYWORDS : *Hereditary hemorrhagic telangiectasia - Pulmonary arteriovenous malformation*

INTRODUCTION

La maladie de Rendu-Osler ou télangiectasies hémorragiques héréditaires (HHT) est une dysplasie vasculaire constitutionnelle dont la fréquence est estimée à 1/5.000-1/8.000. Elle est transmise selon un mode autosomique dominant avec une pénétrance variable. Elle se caractérise par des épistaxis chroniques, des télangiectasies cutanéomuqueuses et viscérales et des malformations artérioveineuses. Nous illustrons cette maladie en rapportant deux cas pédiatriques.

PRÉSENTATION CLINIQUE

La patiente n° 1, âgée de 10 ans, est adressée pour mise au point d'une polycythémie (hémoglobine à 16,4 g/dl, hématocrite à 50 %), associée à une cyanose des extrémités et à un hippocratisme digital. Elle présente également des épistaxis fréquentes, spontanées et nocturnes, à raison d'une fois par semaine depuis l'âge de 4 ans. Elle n'a pas d'autres plaintes et pratique

régulièrement des activités sportives sans difficultés. Le père souffre aussi d'épistaxis ainsi que d'une éruption maculaire érythémateuse sur le tronc, sans que le diagnostic de maladie de Rendu-Osler ait été confirmé. L'examen clinique de la patiente montre la présence de 4 télangiectasies sur les mains et un hippocratisme digital franc. La saturation transcutanée en oxygène est abaissée à 85 %. L'auscultation cardio-pulmonaire est normale. Le scanner thoracique démontre la présence de plusieurs malformations artérioveineuses pulmonaires (MAVP), situées bilatéralement et de volume variable. Toutes les MAVP sont de type simple, avec l'artère nourricière et la veine de drainage correspondante. La plus volumineuse est située au niveau du lobe supérieur droit et mesure 25 mm de diamètre (Figure 1). Les échographies cardiaque et abdominale sont normales et l'IRM cérébrale révèle la présence de trois lésions vasculaires sous-corticales infracentriques. L'analyse génétique confirme la présence d'une mutation hétérozygote de l'exon 5 du gène de l'endogline, présent sur le chromosome 9, confirmant le diagnostic de maladie de Rendu-Osler de type 1. Depuis le diagnostic en 2008, la patiente bénéficie d'un suivi clinique et radiologique régulier à la recherche de nouvelles lésions pulmonaires, cérébrales, spinales et abdominales. Elle a régulièrement été traitée par embolisation par cathétérisme interventionnel suite à l'aggravation des symptômes et à l'augmentation de la taille des MAVP (Figure

(1) Pédiatre, (4) Pédiatre, Chef de Département de Pédiatrie, CHC Clinique de l'Espérance, 4420 Montegnée, Belgique.

(2) Radiologue interventionnel, CHC Clinique Saint-Joseph, 4000 Liège, Belgique.

(3) Radiologue, CHC Clinique de l'Espérance, 4420 Montegnée, Belgique.

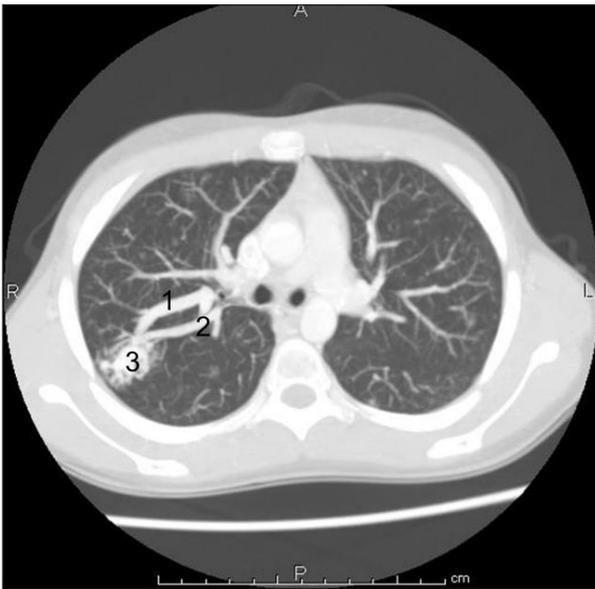


Figure 1. Scanner thoracique réalisé chez la patiente 1, à l'âge de 10 ans. Coupe axiale. Démonstration d'une malformation artério-veineuse.
1 : Veine - 2 : Artère - 3 : MAV



Figure 3. Scanner thoracique réalisé chez le patient 2, à l'âge de 9 ans. Coupe axiale oblique descendante vers le bas et la droite. Démonstration d'une malformation artério-veineuse au niveau du segment apical du lobe supérieur droit.
1 : Veine - 2 : Artère - 3 : MAV

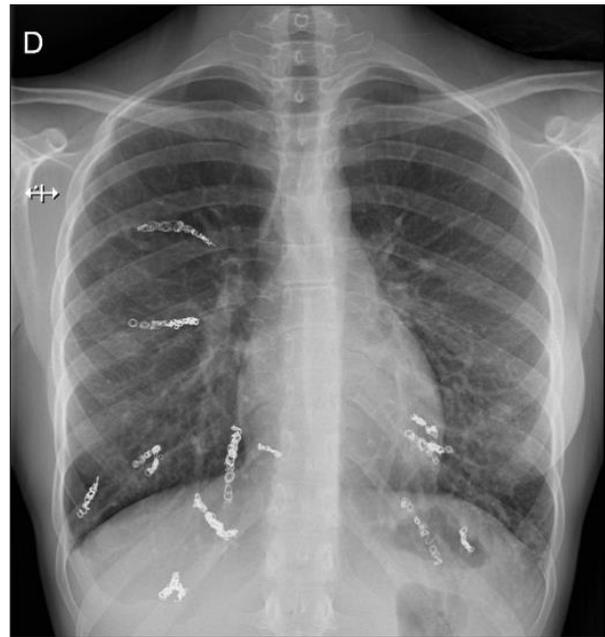


Figure 2. Radiographie du thorax réalisée à l'âge de 16 ans (patiente 1) : mise en évidence de multiples coils d'embolisation.



Figure 4. Reconstruction en trois dimensions de la malformation artério-veineuse chez le patient 2.
1 : Veine - 2 : Artère - 3 : MAV

2). Elle présente toujours des épistaxis fréquentes et prolongées, suivies dans le service d'ORL. La cautérisation est contre-indiquée. Huit ans après le diagnostic initial, elle garde une saturation transcutanée de repos à 80 %, diminuant à 70 % lors d'une épreuve d'effort, ce qui ne l'empêche pas de pratiquer régulièrement des activités sportives. Etant donné le risque de rupture d'une malformation artério-veineuse à tout moment, les voyages en altitude et les vols long courrier sont déconseillés. La dernière échocardiographie de contraste, réalisée en mars 2016, montre un passage quasi immédiat des bulles dans l'oreillette gauche.

Le patient n° 2, âgé de 9 ans, bénéficie d'un bilan radiologique extensif lors d'un traumatisme sévère de la voie publique. A cette occasion, une malformation artério-veineuse

pulmonaire unique de 2 cm de diamètre est découverte au scanner thoracique (Figures 3 et 4). L'artère nourricière a un calibre de 5 mm. Le patient est asymptomatique. A l'anamnèse systématique et familiale, le père, la grande sœur, et le patient lui-même présentent régulièrement des épistaxis chroniques et récidivantes. Le père a également des rectorragies abondantes. A l'examen clinique, l'auscultation cardio-pulmonaire est normale. L'échographie cardiaque est également normale. L'analyse génétique révèle que l'enfant est porteur d'une mutation c.1231 C>T à l'état hétérozygote dans le gène ACVRL1 sur le chromosome 12, confirmant le diagnostic de maladie de Rendu-Osler de type 2. La lésion est embolisée par cathétérisme interventionnel. L'échographie abdominale et

l'IRM cérébrale sont négatives. Depuis lors, l'enfant reste asymptomatique. Il ne présente pas encore d'épistaxis. Il bénéficie d'un suivi clinique et radiologique tous les deux ans étant donné la forme moins sévère de la maladie.

DISCUSSION

La maladie de Rendu-Osler se caractérise par des épistaxis chroniques, des télangiectasies cutanéomuqueuses et viscérales et des malformations artério-veineuses pulmonaires (MAVP), cérébrales (MAVC) et hépatiques (MAVH). Les épistaxis et les télangiectasies sont rarement présentes chez l'enfant âgé de moins de 10 ans et, en dehors d'un dépistage familial, le diagnostic de la maladie, est souvent réalisé à l'âge adulte. Le diagnostic se base sur la présence de critères cliniques de Curaçao (Tableau I) (1). Trois critères sur les quatre sont nécessaires pour confirmer la pathologie. Lorsque deux critères sont présents, la maladie est soupçonnée. L'âge moyen d'apparition des épistaxis est de 12 ans. Les télangiectasies sont présentes, pour un tiers des patients avant l'âge de 20 ans et, pour deux tiers, avant 40 ans. Les malformations sous-muqueuses digestives sont tardives et ne sont pas toujours présentes. Elles entraînent du méléna ou des rectorragies (2). Par contre, les malformations artério-veineuses viscérales, principalement pulmonaires et parfois cérébrales, sont parfois présentes dès le plus jeune âge (3, 4).

Le phénotype de la maladie varie en fonction du gène atteint. Ainsi, la prévalence des MAVP et des MAVC est plus élevée lors d'une mutation du gène de l'endogline (HHT1), présent sur le chromosome 9, codant pour un corécepteur de la famille des «Transforming Growth Factors» de type bêta (TGF- β). Les épistaxis seront également plus précoces chez ces patients. Par contre, les MAVH sont plus fréquentes chez les patients avec une mutation du gène ACVRL1

(HHT2), présent sur le chromosome 12, codant pour l'«Activin receptor-Like Kinase 1» (ALK-1), un récepteur de la famille des TGF- β . Le phénotype sera également dépendant du type de mutation, une mutation «tronquante» (non-sens ou décalage du cadre) entraînant un phénotype plus sévère qu'une mutation faux sens (mutation d'un nucléotide). Une forme associée à une polypose juvénile existe lors d'une mutation du gène SMAD-4. Les trois gènes pré-cités codent pour des protéines impliquées dans les voies de signalisation de la superfamille du TGF. La maladie de Rendu-Osler est parfois associée à une hypertension artérielle pulmonaire, surtout lors d'une forme HHT2. Rigelsky et coll. ont également décrit un cas associant une hypertension artérielle pulmonaire et une HHT suite à une mutation du «Bone Morphogenic Protein Receptor» de type 2 (BMPR2) (5). En ce qui concerne nos observations, la patiente 1 présente une HHT1 avec une atteinte plus sévère en comparaison avec le patient 2 atteint d'une HHT2 asymptomatique. Il est important de mesurer les pressions artérielles pulmonaires lors d'un cathétérisme interventionnel, ce qui n'a malheureusement pas été réalisé chez ces deux patients.

Les MAVP sont des structures vasculaires à faible résistance et à haut débit, connectant directement une artère pulmonaire avec une veine pulmonaire et contournant ainsi le lit capillaire habituel. Elles sont responsables d'un shunt intra-pulmonaire droit-gauche et, en fonction de l'importance du shunt, se manifestent par des symptômes de détresse respiratoire, avec une dyspnée à l'effort, des douleurs thoraciques, une cyanose des extrémités, un hippocratisme digital et une hypoxie. En raison de la fragilité de leurs parois, les MAVP sont parfois responsables d'hémoptysies en cas de rupture dans une bronche, ou d'un hémothorax lorsqu'elles se rompent dans la plèvre. Des symptômes neurologiques peuvent être présents suite à l'absence de filtre par le lit capillaire, et consister en des accidents ischémiques transitoires, un accident vasculaire cérébral, une crise d'épilepsie ou un abcès cérébral après migration d'une embolie (6). Les MAVP peuvent également être asymptomatiques, comme pour le patient 2.

Deux examens complémentaires sont principalement proposés aux patients pour diagnostiquer les MAVP. L'examen de référence reste le scanner thoracique. Il permet de quantifier le nombre des MAPV, et d'évaluer les

TABLEAU I. CRITÈRES DE CURAÇAO POUR LE DIAGNOSTIC DE MALADIE DE RENDU-OSLER

Epistaxis	Spontanées et répétées
Télangiectasies	multiples (lèvres, cavité orale, doigts, nez)
Lésions viscérales	MAV pulmonaire, hépatique, cérébrale, médullaire, télangiectasies gastro-intestinales
Histoire familiale	Apparenté au premier degré

vaisseaux afférents et efférents. On classe les MAVP en MAVP simples, avec une seule artère nourricière et une seule de veine de drainage, MVAP complexes, avec plusieurs artères nourricières et veines de drainage, et MAVP diffuses (2). L'échocardiographie transthoracique de contraste permet de dépister les MAVP, mais est un examen opérateur-dépendant (7). Le traitement de choix pour les MAVP est l'embolisation par cathétérisme interventionnel, via l'utilisation d'un système coaxial, en obstruant les artères nourricières. La reperfusion ou le développement d'artères collatérales surviennent dans 5 à 19 % des cas et sont responsables d'une persistance de l'hypoxémie (6). En cas de forme complexe ou diffuse, une lobectomie peut être envisagée. Parfois, la transplantation pulmonaire dans les formes diffuses sévères doit être discutée (8).

CONCLUSION

Etant donné l'apparition tardive des symptômes classiques et en dehors d'un dépistage familial, la maladie de Rendu-Osler est difficile à diagnostiquer chez l'enfant. Les complications potentiellement mortelles soulignent cependant l'importance d'un diagnostic précoce. Tout enfant avec une histoire familiale positive de HHT devrait pouvoir bénéficier d'un dépistage des MAVP, et les parents d'un conseil génétique.

Selon la mutation impliquée, les présentations cliniques sont hétérogènes. Les manifestations des malformations artério-veineuses pulmonaires peuvent parfois être les premiers signes révélateurs de la maladie. Dès lors, la découverte d'une MAVP doit faire évoquer le diagnostic de maladie de Rendu-Osler.

BIBLIOGRAPHIE

1. 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.
2. Duffau P, Lazarro E, Viillard JF.— Maladie de Rendu-Osler. *Rev Med Interne*, 2014, **35**, 21-27.
3. Giordano P, Lenato G, Suppressa P, et al.— Hereditary hemorrhagic telangiectasia: arteriovenous malformations in children. *J Pediatr*, 2013, **163**, 179-186.
4. Latino G, Al-Saleh S, Nasser Alharbi N, et al.— Prevalence of Pulmonary arteriovenous malformations in children versus adults with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Pediatr*, 2013, **163**, 282-284.
5. Rigelsky C, Jennings C, Lehtonen R, et al.— BMPR2 mutation in a patient with pulmonary arterial hypertension and suspected hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Med Genet*, 2008, **146A**, 2551-2556.
6. Cartin-Ceba R, Swanson K, Krowka M.— Pulmonary arteriovenous malformations. *Chest*, 2013, **144**, 1033-1044.
7. Lacombe P, Lacout A, Marcy PY, et al.— Diagnosis and treatment of pulmonary arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia : an overview. *Diagn Interv Imaging*, 2013, **94**, 835-848.
8. H. Fukushima H, Mitsuhashi T, Oto T, et al.— Successful lung transplantation in a case with diffuse pulmonary arteriovenous malformations and hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Transplant*, 2013, **13**, 3278-3281.

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Matthieu Thimmesch, CHC Clinique de l'Espérance, 4420 Montegnée, Belgique.
Email : matthieu.thimmesch@chc.be