

Telangiectasia hemorrágica hereditaria (enfermedad de Rendu-Osler-Weber): a propósito de un caso

Montserrat Molgó¹, Claudia Salomone¹, Ana Musalem², Arturo Zuleta³.

¹Unidad Docente Asociada de Dermatología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. ²Interna de Medicina, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. ³Instituto de Neurocirugía, Santiago de Chile.

Dermatol Pediatr Lat 2004; 2(2): 130-138

Resumen

La telangiectasia hemorrágica hereditaria (THH) o enfermedad de Rendu-Osler-Weber es una enfermedad autosómica dominante caracterizada por la presencia de múltiples telangiectasias en piel y mucosas, asociadas a malformaciones arteriovenosas de distintos órganos, incluidos pulmones, sistema gastrointestinal y cerebro. La THH se presenta más frecuentemente como epistaxis recurrente y espontánea. Los pacientes pueden presentar además hemorragia digestiva, pulmonar e intracraneal, y anemia secundaria. Su pronóstico es incierto. Con un diagnóstico y tratamiento precoces es posible mejorar la calidad de vida del paciente y lograr una expectativa de vida similar a la de la población general. Dado que la severidad y las alteraciones presentes en cada paciente son tan variables, el manejo debe ser individualizado. Tanto el paciente como sus familiares de primer grado deben ser sometidos a un despistaje completo para malformaciones vasculares, dado que en muchos casos éstas son asintomáticas.

Palabras claves: Telangiectasia hemorrágica hereditaria; Rendu-Osler-Weber; Malformaciones arteriovenosas.

Abstract

Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) or Rendu-Osler-Weber syndrome is an autosomal dominant disorder characterized by the presence of multiple skin and mucosal telangiectases and multiorgan arteriovenous malformations. Recurrent epistaxis is the most common manifestation of the disease among a wide spectrum of clinical features of varied severity. Early diagnosis and supportive treatment may improve quality of life. A review of this disorder is presented.

Key words: Hereditary hemorrhagic telangiectasia; Rendu-Osler-Weber; Arteriovenous malformations.

Introducción

La telangiectasia hemorrágica hereditaria (THH) o enfermedad de Rendu-Osler-Weber es una enfermedad autosómica dominante que se caracteriza por la presencia de telangiectasias en piel y mucosas, epistaxis recu-

rrente y espontánea y malformaciones arteriovenosas (MAV) en distintos parénquimas. Estas últimas lesiones pueden estar extensamente distribuidas en toda la vasculatura, siendo los órganos más frecuentemente afectados la piel, los pulmones, el sistema gastrointestinal y el cerebro.

Dra. Montserrat Molgó N.
Vicuña Mackenna 4686.
Centro Médico San Joaquín.
Santiago de Chile.
Correo electrónico
mmolgo@vtr.net

Las telangiectasias se producirían por defectos en las uniones endoteliales y por paredes vasculares con una capa incompleta de células musculares lisas. Las MAV consisten en espacios vasculares de paredes finas con una o más arterias nutricias, las que pueden alcanzar varios centímetros de diámetro.

Muchos casos de THH presentan síntomas sutiles, por lo que frecuentemente es subdiagnosticada. Esta enfermedad se ha asociado con diversas complicaciones, siendo las MAV responsables de la morbilidad y mortalidad de estos pacientes cuando no son diagnosticadas y tratadas a tiempo.

Caso clínico

Paciente de sexo femenino de 8 años, con antecedentes de epistaxis anterior recurrente desde los 2 años, que consulta a nuestro servicio por telangiectasias faciales de 4 años de evolución, las que habían ido aumentando de forma progresiva. Al examen físico se evidenciaron múltiples telangiectasias lineales, aracneiformes y puntiformes en la frente, ambas mejillas (Fig. 1 y 2), cuello, puntas de dedos (Fig. 3), además de múltiples angiomas puntiformes en los labios y mucosa labial (Fig. 4). Estas lesiones fueron también identificadas en el examen físico del padre. Al interrogarla en forma dirigida, la madre refirió que la paciente presentaba cefaleas periorbitarias intensas, aproximadamente 3 veces a la semana. Por este motivo se le solicitó una angiorensonancia de cerebro que demostró la presencia de un shunt arteriovenoso intracerebral del sistema vertebrobasilar (Fig. 5).



Fig. 1. Telangiectasia en ambas mejillas.



Fig. 2. Detalle de telangiectasia de aspecto aracneiforme.



Fig. 3. Compromiso acral: telangiectasia en segundo dedo mano derecha.



Fig. 4. Angiomas puntiforme múltiples en mucosa labial.

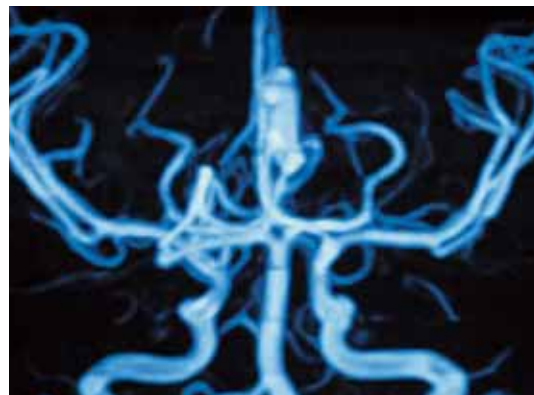


Fig. 5. Angiorensonancia cerebral mostrando Shunt arteriovenoso intracerebral del sistema vertebro basilar.

La paciente fue derivada al Instituto de Neurocirugía, donde fue exitosamente intervenida con embolización de la malformación con coils. Posteriormente se solicitaron como parte del estudio ecografía abdominal, endoscopia digestiva alta, radiografía de tórax y angioTAC de tórax, las que resultaron normales. Actualmente la paciente se encuentra en control con un equipo multidisciplinario, en buenas condiciones y completando su estudio en busca de otras MAV.

Discusión

Esta enfermedad fue descrita por primera vez en 1864 por Henry Gawen Sutton. En 1865 Benjamin Guy Babington publicó una descripción sobre episodios de epistaxis en cinco generaciones de una misma familia. Esta condición fue diferenciada de la hemofilia por primera vez por Henri Jules Louis Marie Rendu en 1896, quien publicó un reporte de un hombre de 52 años con epistaxis recurrente y telangiectasias cutáneas y mucosas, y especuló que el origen de estas epistaxis pudiera encontrarse en lesiones de las fosas nasales. William Osler, en 1901, hizo una descripción en la que acreditaba el reporte de Rendu, estableciendo que esa condición correspondía a un desorden heredado. En la autopsia de un paciente que murió de cáncer gástrico, Osler notó que las vísceras pudiesen estar afectadas. En 1907, Frederick Park Weber realizó otra descripción clínica en un reporte de una serie de casos. En 1909, Hanes acuñó el término "telangiectasia hemorrágica hereditaria", pero el triple epónimo ha sobrevivido y ha ganado la aceptación universal¹.

La THH es infrecuente, estimándose una prevalencia de 2 casos por 100 000 personas, siendo mayor en algunas áreas geográficas, como en la isla danesa de Fyn, las Antillas Danesas y en algunas regiones de Francia. Esta enfermedad afecta principalmente pacientes caucásicos, aunque existen reportes ocasionales en pacientes asiáticos y árabes². Afecta por igual a ambos sexos, iniciándose más frecuentemente durante la pubertad o adultez, entre

los 20 y los 40 años, aunque también puede presentarse en edades pediátricas.

El síndrome de Rendu-Osler-Weber es una enfermedad de herencia autosómica dominante, con una penetrancia del 97%. La condición homocigota probablemente sea letal³. Ocasionalmente no hay historia familiar de THH, lo que podría ser explicado por una mutación espontánea, historia familiar incompleta o penetrancia incompleta de la enfermedad.

Estudios recientes han identificado mutaciones en al menos 2 genes en diferentes familias con THH. Un primer grupo tiene mutado el gen de la endoglina (ENG), codificado en el cromosoma 9, presentando con mayor frecuencia MAV pulmonares; un segundo grupo tiene mutado el gen que codifica el receptor de activina A ubicado en el cromosoma 12, expresando un fenotipo más leve y un inicio más tardío de la enfermedad.

Ambos genes codifican una glicoproteína integral de membrana que se expresa en células del endotelio vascular y que actúa como un receptor de superficie para el factor de crecimiento transformante β (TGF- β). La función de ambas proteínas y la señalización por el TGF- β son esenciales para una angiogénesis normal. Sin embargo, no están disponibles para la práctica clínica técnicas para el diagnóstico molecular de la enfermedad⁴⁻⁹.

La característica clínica más importante de la enfermedad es el sangrado de las mucosas, el que es recurrente, espontáneo o producido por un traumatismo menor. Puede comenzar a cualquier edad, siendo más común en la tercera década de la vida. La epistaxis es la forma de sangrado más frecuente (80%), seguida de hemorragias gastrointestinales (10 a 40%), genitourinarias, pulmonares e intracerebrales (menos del 10% cada una)¹⁰⁻¹³. La hemorragia intraocular es rara^{14,15}. Aproximadamente un 10% de los pacientes afectados nunca reporta un sangrado¹³.

La piel y las superficies mucosas presentan múltiples telangiectasias hasta en el 89% de los pacientes. Las telangiectasias pueden ser arac-

neiformes, lineales o puntiformes y frecuentemente son subdiagnosticadas. Las telangiectasias son más frecuentes en la cara, labios, lengua, lecho ungueal, dedos y mucosa nasal². Las lesiones cutáneas generalmente aparecen en la tercera década de la vida, aumentan en tamaño y cantidad con la edad y sangran fácilmente^{16,17}.

Entre el 50 y 90% de los pacientes con THH presenta epistaxis recurrente¹⁶⁻¹⁹. La epistaxis es muchas veces la forma de presentación de la enfermedad, generalmente antes de los 10 años de edad¹⁶⁻²⁰. En la mitad de los pacientes la frecuencia y gravedad de la epistaxis aumenta con la edad^{20,21}. Aproximadamente un tercio de los pacientes tiene sangrados leves, un tercio tiene sangrados moderados que requieren asistencia médica y el otro tercio presenta hemorragias incoercibles, que requieren hospitalización y transfusiones sanguíneas¹⁸. La epistaxis proviene de pequeñas telangiectasias nasales, las cuales pueden desarrollarse antes que las lesiones cutáneas sean detectables y a menudo aparecen un año antes del primer episodio de epistaxis.

La enfermedad de Rendu-Osler-Weber es el trastorno que más frecuentemente se asocia a fístulas arteriovenosas pulmonares en niños y adultos. Entre el 15 y 33% de los pacientes con THH presenta MAV pulmonares². El 70% de éstas se localizan en bases pulmonares²²⁻²⁴. Las MAV pueden producir un cortocircuito de derecha a izquierda importante, con hipoxemia significativa, que se puede manifestar por disnea, disminución de la capacidad de ejercicio y cianosis. En el examen físico pueden presentar un soplo al final de la inspiración e hipocratismo digital²³.

Otras complicaciones incluyen hemoptisis o hemotórax potencialmente mortal y embolia paradójica con eventos isquémicos cerebrales (hasta en un tercio de los pacientes con MAV pulmonares)^{24,25}. Algunos de estos pacientes desarrollan abscesos cerebrales secundarios a embolias sépticas^{24,26,27}. Debido a sus complicaciones, todas las MAV pulmonares deben ser tratadas, incluso las que son asintomáticas²⁸. No se ha establecido cual es su mejor método

de despistaje; la radiografía de tórax es insuficiente^{19,23}. Aún no está clara la utilidad de la información que aportan la TAC y la resonancia magnética (RMN)^{29,30}.

La prevalencia de MAV en el tubo digestivo oscila entre un 11 y 40%, constituyendo el segundo sitio de sangrado más frecuente después de la epistaxis¹⁸. La pérdida de sangre a través de las telangiectasias del tubo digestivo ocurre entre el 10 al 40% de los pacientes con THH, generalmente a una edad más tardía que la epistaxis (55 vs. 11 años de edad)^{20,31}. En la mitad de los pacientes el punto de sangrado se encuentra en el estómago o en el duodeno; sólo el 10% de los pacientes con THH con pérdida de sangre en el tracto gastrointestinal tiene telangiectasias en el colon²⁰.

La prevalencia de compromiso hepático en los pacientes con THH es de un 8 a 31% según las distintas series³². El compromiso hepático en pacientes con THH resulta principalmente de cortocircuitos entre la arteria hepática y las venas hepáticas. Las manifestaciones clínicas del compromiso hepático en estos pacientes van a depender del tipo y del tamaño del cortocircuito y de los efectos de la alteración de la irrigación hepática. La mayoría de los pacientes tienen una circulación hiperdinámica que resulta de los cortocircuitos arteriovenosos, portovenosos o de ambos. Un gran cortocircuito de izquierda a derecha puede resultar en una insuficiencia cardíaca de alto flujo³³. Los cortocircuitos secundarios a malformaciones entre la vena porta y la vena hepática pueden producir encefalopatía hepática luego de un sangrado en el tracto gastrointestinal³⁴. Malformaciones entre la arteria hepática y la vena porta pueden producir hipertensión portal con várices esofágicas³⁵. No se ha reportado sangrado de MAV hepáticas.

Debe sospecharse la presencia de una MAV hepática en pacientes con hepatomegalia o con un soplo en el hígado. La TAC y la ecografía Doppler color son métodos sensibles y no invasivos para la detección de éstas^{33,36}. También puede utilizarse la angiografía en el estudio de estas lesiones. En el estudio de

laboratorio pueden pesquisarse aumentos discretos en los niveles de gamma glutamil transpeptidasa y fosfatasa alcalina, así como también una colestasia leve³³. La biopsia hepática es innecesaria, ya que no permite detectar la presencia de compromiso en este órgano³⁷.

La prevalencia de las MAV cerebrales es de aproximadamente un 5 a 11%^{19,24}. Los pacientes con THH pueden presentar diversos patrones de malformaciones del SNC: telangiectasias y angiomas cavernosos (47%), MAV (22%), aneurismas (8%) y malformaciones vasculares espinales (22%)^{38,39}.

Las manifestaciones neurológicas pueden presentarse a cualquier edad, con un máximo de incidencia entre la tercera y cuarta décadas de la vida¹⁸. Estas manifestaciones pueden ser el resultado de fístulas arteriovenosas pulmonares (60%), que producen complicaciones de origen isquémico o séptico, de malformaciones vasculares cerebrales (28%) o de la médula espinal (8%) y de encefalopatía portosistémica (3%)².

Un 50% de los pacientes con THH presenta migraña⁴⁰. La naturaleza de esta relación no está clara, pero en vista de la alta prevalencia de migraña en la THH, es poco probable que ésta sea causada por MAV cerebrales.

Las manifestaciones clínicas neurológicas derivadas de MAV pulmonares incluyen déficits sensitivos y motores, generalmente transitorios y recurrentes, cefalea, síncope, diplopía, vértigo, alteraciones visuales y auditivas, disartria, convulsiones focales y generalizadas y parestesias.

La mayoría de estos síntomas son secundarios a hipoxemia y en ocasiones a hiperviscosidad por policitemia, más que por embolias cerebrales a través de las fístulas^{18,12,41}.

Los microémbolos sépticos que pasan el filtro de los capilares pulmonares a través de las fístulas arteriovenosas pulmonares pueden alojarse en la vasculatura del sistema nervioso central y producir encefalitis bacterianas, meningitis o abscesos^{12,18,41-46}. Los abscesos

cerebrales, generalmente únicos, son la complicación séptica más frecuente de la THH^{12,18,43,44,46}.

Aunque las MAV cerebrales no siempre son sintomáticas, pueden producir cefalea, convulsiones e isquemia del tejido que las rodea como resultado del secuestro sanguíneo^{38,47}. Las telangiectasias meníngeas o cerebrales se han asociado a hemorragias subaracnoideas, intracerebrales e intraventriculares, hidrocefalia progresiva, convulsiones, ceguera y disfunción cerebral^{12,18,41}. El curso natural de las malformaciones vasculares cerebrales y el riesgo de sangrado de pacientes con THH es desconocido²⁷. En pacientes sin THH, las malformaciones cavernosas y las MAV sangran con una frecuencia que según algunos autores es mayor, con un riesgo de sangrado anual de 1 a 4%^{47,48}.

La aproximación diagnóstica óptima de las malformaciones vasculares cerebrales difiere según el tamaño y el grado de vascularización de las lesiones. Las telangiectasias son visibles en la RMN, pero no en la angiografía o TAC³⁸. La angiografía y la RMN son más sensibles que la TAC en la detección de MAV. Los angiomas cavernosos se visualizan mejor con la RMN⁴⁹. La RMN es actualmente el mejor método de despistaje disponible, aunque los estudios al respecto son limitados.

Para poder establecer el diagnóstico los pacientes deben cumplir al menos tres de los siguientes cuatro criterios¹:

- 1.- Epistaxis.
- 2.- Telangiectasias múltiples en localizaciones típicas (dedos, labios, cavidad oral, nariz, lechos subungueales).
- 3.- Lesiones viscerales, que incluyen:
 - Telangiectasias gastrointestinales (40%)
 - MAV pulmonares (30%)
 - MAV hepáticas (30%)
 - MAV cerebrales (5 a 11%)
 - MAV medulares
- 4.- Historia familiar, con un pariente de primer grado con THH.

El principal diagnóstico diferencial a considerar es el síndrome de CREST (calcinosis, fenó-

meno de Raynaud, disfunción motora esofágica, esclerodactilia, telangiectasias). Este cuadro ocasionalmente puede ser familiar y presentarse con abundantes telangiectasias cutáneas y mucosas morfológicamente indistinguibles de la THH. En el CREST también se han reportado sangrados gastrointestinales, pero los sangrados de mucosas no son un elemento principal en el cuadro clínico. El contexto clínico y la presencia de anticuerpos anticentrómero positivos permiten diferenciar ambos cuadros¹⁸.

Existen pocos datos sobre el pronóstico de pacientes con THH. Pese a que los pacientes con THH se ven afectados por sangrados recurrentes y otras complicaciones, un tratamiento adecuado debe lograr que ellos tengan una buena calidad de vida y una expectativa de vida similar a la de la población general¹⁸. Diversos estudios sugieren que menos de un 10% de los pacientes afectados muere por complicaciones atribuibles al tratamiento^{11,13,18,43,50}. Dado que la severidad y las alteraciones presentes en cada paciente son tan variables, el manejo debe ser individualizado.

Una vez que se ha hecho el diagnóstico de THH, se recomienda realizar un despistaje en busca de MAV en distintos parénquimas, principalmente en pulmón y sistema nervioso central. Algunos autores sugieren realizar un estudio similar a los familiares del paciente.

Se recomienda administrar suplementos de fierro en todos los pacientes, para prevenir el déficit secundario a los sangrados. Puede ser necesario suplementar además con ácido fólico si la médula ósea está siendo estimulada en forma crónica por las pérdidas de sangre. En algunos casos se puede requerir de transfusiones de sangre, por lo que algunos autores sugieren ofrecer a los pacientes inmunización contra el virus hepatitis B.

Los pacientes con enfermedad de Rendu-Osler-Weber deben ser advertidos sobre los riesgos del consumo de aspirina y otros fármacos que alteren la hemostasia. Los pacientes deben recibir además consejo genético y debe

advertirseles sobre la historia natural y las consecuencias de esta condición^{18,51}.

Generalmente las lesiones cutáneas no requieren tratamiento. Cuando sea necesario por motivos estéticos o por sangrado recurrente, pueden ser tratadas con láser. El tratamiento de la epistaxis es difícil y la coagulación generalmente ofrece sólo una mejoría temporal. Se han intentado injertos con piel en la mucosa, con éxito variable.

Las telangiectasias pueden recurrir, la mayoría en la mucosa del borde del injerto. El tratamiento con láser de argón o neodimio y el YAG láser tienen un efecto beneficioso en la epistaxis, pero se desconocen sus beneficios a largo plazo^{52,53}.

No está claro el rol de la embolización de los vasos fuentes de estos pacientes en la disminución de la severidad de la epistaxis.

Las lesiones hemorrágicas dolorosas y/o recurrentes de la lengua han sido tratadas exitosamente mediante resección quirúrgica. La THH no constituye una contraindicación para los tratamientos dentales o periodontales. Algunos autores refieren que la esclerosis de las telangiectasias gingivales puede evitar un sangrado profuso durante un procedimiento o cirugía dental, o bien durante el aseo bucal^{18,54,55}.

Pese a que son menos frecuentes, es prudente que los pacientes tengan un control oftalmológico periódico para buscar telangiectasias en la retina (menos del 10%), ya que estas pueden producir hemorragias intraoculares de consecuencias devastadoras.

Todos los pacientes con THH deben ser controlados en forma periódica en busca de fistulas arteriovenosas pulmonares.

No existe un tratamiento médico efectivo para las lesiones pulmonares¹⁸. La terapia clásica para las MAV pulmonares es su resección quirúrgica.

La principal desventaja de este tratamiento es que es invasivo y que implica la pérdida de teji-

do pulmonar normal que rodea las MAV. Hoy en día la terapia de elección es la embolización de los vasos fuentes de las MAV pulmonares con balones o coils^{56,57}. La complicación más importante de este tratamiento es el infarto pulmonar, el que ocurre cuando se ocluyen las principales ramas de la arteria pulmonar. Cuando la anatomía local de las MAV y sus vasos fuentes impiden la embolización completa de la lesión, puede requerirse su resección.

Los sangrados severos provenientes de telangiectasias intestinales pueden ser tratados con terapias combinadas de estrógenos y progesterona, disminuyendo la necesidad de transfusión durante varios meses después del tratamiento⁵⁸. El mecanismo de acción de la terapia hormonal es desconocido, pero podría deberse a que inducen el desarrollo de una metaplasia escamosa de la mucosa que recubre las lesiones.

El tratamiento endoscópico con láser o con coagulación no ha tenido buenos resultados, principalmente debido a que las lesiones del intestino delgado no son alcanzadas con el endoscopio.

En algunos pacientes se ha realizado embolización o ligadura de la arteria hepática. Aunque este procedimiento disminuye los síntomas de falla cardíaca o de secuestro esplénico, puede producir necrosis hepática, biliar o ambas, por lo que debería ser usado cuidadosamente y sólo en circunstancias especiales. Algunos pacientes pueden requerir trasplante hepático⁵⁹⁻⁶².

Es controvertido el hecho de que si las MAV cerebrales en pacientes asintomáticos deben ser tratadas. No hay estudios disponibles que comparen el manejo conservador vs. el tratamiento quirúrgico. La decisión de intervenir a un paciente debe tomarse de acuerdo a los riesgos de sangrado y los riesgos propios de la intervención.

Las diferentes modalidades de tratamiento incluyen la cirugía y la embolización, las que pueden usarse separadas o combinadas. El método de elección depende de la localiza-

ción, estructura de la lesión, la experiencia y habilidad de los médicos tratantes.

Conclusiones

La enfermedad de Rendu-Osler-Weber o THH es una enfermedad sistémica poco frecuente, con un amplio espectro clínico y con un riesgo importante de desarrollar complicaciones. El manejo de la THH incluye la búsqueda activa de MAV en distintos parénquimas; y el dermatólogo puede ser, como en el caso presentado, quien estudie y derive en forma oportuna al paciente².

El pronóstico y supervivencia de los pacientes con enfermedad de Rendu-Osler-Weber son favorables si las complicaciones son diagnosticadas y tratadas a tiempo.

Los pacientes consultan a diferentes especialistas como otorrinolaringólogos, internistas, gastroenterólogos, neurólogos y respirólogos, los que deben estar concientes que al enfrentarse a un paciente con THH se debe ofrecer un estudio completo para MAV pulmonares, del sistema nervioso central y del tracto gastrointestinal. Los familiares de primer grado también deben ser sometidos a los mismos estudios debido a la probabilidad de que existan otros miembros de la familia afectados, que se han mantenido asintomáticos o que nunca han consultado por síntomas menores que han pasado inadvertidos.

Referencias bibliográficas

1. Fuchizaki U, Miyamori H, Kitagawa S, Kaneko S, Kobayashi K. Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber disease). *Lancet*. 2003;362:1490-94.
2. Haitjema T, Westerman C, Overtom T, Timmer R, Disch F, Mauser H, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu Disease): new insights in pathogenesis, complications, and treatment. *Arch Intern Med*. 1996;156:714-19.
3. Synder LH, Doan LA. Is the homozygous form of multiple telangiectasia lethal? *J Lab Clin Med*. 1944; 29:1211-16.
4. McAllister KA, Grogg KM, Johnson DW, Gallione CJ, Baldwin MA, Jackson CE, et al. Endoglin, a TGF-

- β binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary hemorrhagic telangiectasia type 1. *Nat Genet.* 1994;8:345-51.
5. Vincent P, Plauchu H, Hazan J, Faure S, Weissenbach J, Godet J. A third locus for hereditary haemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 12q. *Hum Mol Genet.* 1995;4:945-49.
 6. Border WA, Noble NA. Transforming grow factor in tissue fibrosis. *N Engl J Med.* 1994;331:1286-92.
 7. Heutink P, Haitjema T, Breedveld GJ, Janssen B, Sandkuijl LA, Bontekoe CJ, et al. Linkage of hereditary haemorrhagic telangiectasia to chromosome 9q34 and evidence for locus heterogeneity. *J Med Genet.* 1994;31:933-36.
 8. McAllister KA, Lennon F, Bowles-Biescker B, McKinnon WC, Helmbold EA, Markel DS, et al. Genetic heterogeneity in hereditary haemorrhagic telangiectasia: possible correlation with clinical phenotype. *J Med Genet.* 1994;31:927-32.
 9. Porteus ME, Curtis A, Williams O, Marchuk D, Bhattacharya SS, Burn J. Genetic heterogeneity in hereditary haemorrhagic telangiectasias. *J Med Genet.* 1994;31:925-26.
 10. Hodgson CH, Burchell HB, Good CA, Clagett OT. Hereditary hemorrhagic telangiectasia and pulmonary arteriovenous fistula: survey of a large family. *N Engl J Med.* 1959;261:625-36.
 11. Reilly PJ, Nostrant TT. Clinical manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Gastroenterol.* 1984;79:363-67.
 12. Roman G, Fisher M, Perl DP, Poser CM. Neurological manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber disease): report of two cases and review of the literature. *Ann Neurol.* 1978;4:130-44.
 13. Smith CR, Bartholomew LG, Cain JC. Hereditary hemorrhagic telangiectasia and gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology.* 1963;44:1-6.
 14. Horn g, Rabb MF, Lewicky AO. Retinal telangiectasis of the macula: a review and differential diagnosis. *Int Ophthalmol Clin.* 1981;21:139-55.
 15. Davis DG, Smith JL. Retinal involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Arch Ophthalmol.* 1971;85:618-23.
 16. Peery WH. Clinical spectrum of hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu disease). *Am J Med.* 1987;82:989-97.
 17. Hodgson CH, Kaye RL. Pulmonary arteriovenous fistula and hereditary hemorrhagic telangiectasia: a review and report of 35 cases of fistula. *Dis Chest.* 1963;43:449-55.
 18. Peery W. Clinical Spectrum of hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu disease). *Am J Med.* 1987;82:989-97.
 19. Haitjema T, Disch F, Overtoom TC, Westermann CJ, Lammers JW. Screening of family members of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Med.* 1995;99:519-24.
 20. Reilly PJ, Nostrant TT. Clinical manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Gastroenterol.* 1984;79:363-67.
 21. Assar OS, Friedman CM, White RI. The natural history of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope.* 1991;101:977-80.
 22. Dines DE, Seward JB, Bernatz PE. Pulmonary arteriovenous fistulas. *Mayo Clin Proc.* 1983;58:176-81.
 23. Sluiter-Eringa H, Orié NGM, Sluiter HJ. Pulmonary arteriovenous fistula: diagnosis and prognosis in noncomplainant patients. *Am Rev Respir Dis.* 1969;100: 177-188.
 24. White RI, Lynch-Nyhan A, Terry P, Buescher PC, Farmlett EJ, Charnas L, et al. Pulmonary arteriovenous malformations: techniques and long-term outcome of embolotherapy. *Radiology.* 1988;169:663-69.
 25. Ference BA, Shannon TM, White RI, Zawin M, Burdge CM. Life-threatening pulmonary hemorrhage with pulmonary arteriovenous malformations and hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Chest.* 1994;106:1387-90.
 26. Dyer NH. Cerebral abscess in hereditary hemorrhagic telangiectasia: report of two cases in a family. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1967;30:563-67.
 27. Adams HP, Subbiah B, Bosch EP. Neurological aspects of hereditary hemorrhagic telangiectasia: report of two cases. *Arch Neurol.* 1977;34:101-4.
 28. Burke CM, Safai C, Nelson DP, Raffin TA. Pulmonary arteriovenous malformations: a critical up date. *Am Rev Respir Dis.* 1986;134:334-39.
 29. Remy J, Remy Jardin-M, Wattine L, Deffontaines C. Pulmonary arteriovenous malformations: evaluation with CT of the chest before and after treatment. *Radiology.* 1992;182:809-16.
 30. Gutierrez FR, Glazer HS, Levitt RG, Moran JF. NMR imaging of pulmonary arteriovenous fistulae. *J Comput Assist Tomogr.* 1984;8:750-52.
 31. Jahnke V. Ultrastructure of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Arch Otolaryngol.* 1970;91:262-65.
 32. Buscarini E, Buscarini L, Danesino C, Piantanida M, Civardi G, Quaretti P, et al. Hepatic vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: Doppler sonographic screening in a large family. *J Hepatol.* 1997;26:111-8.
 33. Bernard G, Mion F, Henry L, Plauchu H, Paliard P. Hepatic involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: clinical, radiological and hemodynamic studies of 11 cases. *Gastroenterology.* 1993;105:482-87.
 34. Egel WJ, Perlberger R, Kauffman RH. Portosystemic encephalopathy in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Med.* 1988;85:858-60.
 35. Zentler-Munro PL, Howard ER, Karani J, Williams R. Variceal haemorrhage in hereditary telangiectasia. *Gut.* 1989;30:1293-97.
 36. Ralls PW, Johnson MB, Radin DR, Lee KP, Boswell WD. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: fin-

- dings in the liver with color Doppler sonography. *AJR Am J Roentgenol.* 1992;159:59-61.
37. Garcia-Tsao G, Korzenik J, Young L, Henderson KJ, Jain D, Byrd B, et al. Liver disease in patients with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *N Engl J Med.* 2000;343:931-6.
 38. Roman G, Fisher M, Perl DP, Poser CM. Neurological manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber disease): report of two cases and review of the literature. *Ann Neurol.* 1978;4:130-44.
 39. Stein BM, Mohr JP. Vascular malformations of the brain. *N Engl J Med.* 1988;319:368-69.
 40. Steele JG, Nath PU, Burn J, Porteous ME. An association between migrainous aura and hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Headache.* 1993;33:145-48.
 41. Adams HP, Subbiah B, Bosch EP. Neurologic aspects of hereditary hemorrhagic telangiectasia: report of two cases. *Arch Neurol.* 1977;34:101-4.
 42. Harkonen M. Hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu disease) complicated by pulmonary arteriovenous fistula and brain abscess. *Acta Med Scand.* 1981;209:137-39.
 43. Press OW, Ramsey PG. Central nervous system infections associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Med.* 1984;77:86-92.
 44. Thompson RL, Cattaneo SM, Barnes J. Recurrent brain abscess: manifestation of pulmonary arteriovenous fistula and hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Chest.* 1977;72:645-55.
 45. Davidson P, Robertson DM. A true Mycotic (*Aspergillus*) aneurysm leading to fatal subarachnoid hemorrhage in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia. Case report. *J Neurosurg.* 1971;35:71-76.
 46. Wilkins EG, O'Fearghail M, Carroll JD. Recurrent cerebral abscess in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Neurosurg Psychiatry.* 1983;46:963-65.
 47. Mohr JP, Stein BM, Hilal SK. Arteriovenous malformations. En: Toole JE, ed. *Handbook of Clinical Neurology.* Amsterdam, the Netherlands: Elsevier Science Publishers; 1989;10:361-93.
 48. Graf CJ, Perret GE, Torner JC. Bleeding from cerebral arteriovenous malformations as part of their natural history. *J Neurosurg.* 1983;58:331-37.
 49. Rigamonti D, Hadley MN, Drayer BD, Johnson PC, Hoenig-Rigamonti K, Knight JT, et al. Cerebral cavernous malformation: incidence and familial occurrence. *N Engl J Med.* 1988;319:343-47.
 50. McDonald MT, Papenberg KA, Ghosh S, Glatfelter AA, Biesecker BB, Helmbold EA, et al. A disease locus for hereditary hemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 9q33-34. *Nat Genet.* 1994; 6: 197-202.
 51. Synder LH, Doan CA. Clinical and experimental studies in human inheritance: is the homozygous form of multiple telangiectasia lethal? *J Lab Clin Med.* 1944;29:1211-1216.
 52. Haye R, Austad J. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: argon laser. *Rhinology.* 1991;29:5-9.
 53. Shapshay SM, Olver P. Treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia by Nd-YAG laser photocoagulation. *Laryngoscope.* 1984;94:1554-56.
 54. Austin GB, Quart AM, Novak B. Hereditary hemorrhagic telangiectasia with oral manifestations: report of periodontal treatment in two cases. *Oral Surg.* 1981;51:245-251.
 55. Hattler AB, Summers RB. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: report of a case and clinical considerations. *J Am Dent Assoc.* 1981;103:421-22.
 56. Haitjema TJ, Overtoom TT, Westermann CJ, Lammers JW. Embolisation of pulmonary arteriovenous malformations: results and follow-up in 32 patients. *Thorax.* 1995;50:719-23.
 57. Jackson JE, Whyte MK, Allison DJ, Hughes JM. Coli embolization of pulmonary arteriovenous malformations. *Cor Vasa.* 1990;32:191-96.
 58. Van Cutsem E, Rutgeerts P, Vantrappen G. Treatment of bleeding gastrointestinal vascular malformations with oestrogen-progesterone. *Lancet.* 1990;335:953-55.
 59. Bauer T, Britton P, Lomas D, Wight DG, Friend PJ, Alexander GJ. Liver transplantation for hepatic arteriovenous malformation in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Hepatol.* 1995;22:586-90.
 60. Boillot O, Bianco F, Viale JP, Mion F, Mechet I, Gille D, et al. Liver transplantation resolves the hyperdynamic circulation in hereditary hemorrhagic telangiectasia with hepatic involvement. *Gastroenterology.* 1999;116:187-92.
 61. Saxena R, Hytiroglou P, Atillasoy EO, Cakaloglu Y, Emre S, Thung SN. Coexistence of hereditary hemorrhagic telangiectasia and fibropolycystic liver disease. *Am J Surg Pathol.* 1998;22:368-72.
 62. McInroy B, Zajko AB, Pinna AD. Biliary necrosis due to hepatic involvement with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Roentgenol.* 1998;170:413-5.