



REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA HEREDITARIA (ENFERMEDAD DE OSLER WEBER RENDU)

*María Paula Vargas Castro**

RESUMEN:

La telangiectasia hemorrágica hereditaria (THH) o el síndrome de Osler Weber Rendu, es una enfermedad autosómica dominante caracterizada por telangetasias mucocutaneas, epistaxis y sangrados digestivos recurrentes y por el desarrollo de malformaciones arteriovenosas (MAV) en órganos como cerebro, pulmón e hígado. Se estima que su prevalencia es de un caso en 5000 a 8000. Esta malformación vascular multisistémica tiene dos diferentes presentaciones, HHT1 y HHT2, la primera presenta mutaciones en el gen de endoglin (ENG), localizado en el cromosoma 9 y en la segunda presentación se observan mutaciones en el gen ALK1, localizado en el cromosoma 12, ambos genes cumplen un rol importante durante la angiogénesis. Las telangiectasias en la mucosa nasal y gastrointestinal generalmente resultan en sangrados crónicos y recurrentes y en anemia ferropénica. Las malformaciones arteriovenosas de mayor tamaño ocurren principalmente en los pulmones, hígado, cerebro y médula espinal. Es de suma importancia el tamizaje y el tratamiento presintomático ya que las complicaciones son potencialmente fatales, sin embargo, dado la rareza de este, con frecuencia es subdiagnosticado lo que conlleva a una alta morbilidad.

El siguiente artículo provee una revisión de las características clínicas del síndrome, discute el tamizaje y las estrategias diagnósticas, presenta las opciones terapéuticas actuales y las modalidades de prevención empleadas actualmente y el seguimiento recomendado internacionalmente.

PALABRAS CLAVE:

Telangiectasia hemorrágica hereditaria, Osler Weber Rendu, epistaxis, malformaciones arteriovenosas, bevacizumab

* Médico General. Correo electrónico: marivargas29@gmail.com

Recibido para publicación 26/11/15

Aceptado 22/01/16



ABSTRACT:

Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT), also known by the eponym Osler-Weber-Rendu syndrome is an autosomal dominant familial disorder characterized by mucocutaneous telangiectasia, epistaxis, recurrent GI bleeding and by the development of arteriovenous malformations (AVM) in organs such as brain, lungs, and liver. Its prevalence is currently estimated at one in 5,000 to 8,000. This multisystemic vascular alteration disease has two different presentations, HHT1 and HHT2, the former is associated with mutations on the endoglin gen (ENG) localized in the 9th chromosome and the latter is associated with mutations in the activin receptor-like kinase 1 (ALK1) gen, localized in the 12th chromosome, both genes have an important role on the properties of endothelial cells during angiogenesis. Telangiectasias in nasal and gastrointestinal mucosa may lead to recurrent or chronic bleeding and iron deficiency anemia. Larger AVMs occur in lungs, liver, brain, and spine. It's of utmost importance the presymptomatic screening and treatment due to the potentially fatal complications if this disorder, however, due to the rarity of this condition, its frequently underdiagnosed leading to a poor prognosis.

This article provides an overview of the clinical features of HHT, discusses the screening and diagnostic strategies, and presents the actual treatment options and the international recommended surveillance.

KEY WORDS:

Hereditary hemorrhagic telangiectasia, Osler-Weber-Rendu, arteriovenous malformation, epistaxis, bevacizumab

INTRODUCCIÓN

La telangiectasia hemorrágica hereditaria o Síndrome de Osler Weber Rendu es una enfermedad rara autosómica dominante que se caracteriza por presentar telangectasias mucocutaneas, epistaxis recurrentes y malformaciones arteriovenosas en distintos órganos. Afecta principalmente el sistema dermatológico y gastrointestinal, el sistema nervioso central y respiratorio se ve menos involucrado. En 1876, Sir John Legg describe un caso de "hemofilia", con epistaxis recurrentes y múltiples nevus. Osler, Weber y Rendu posteriormente contribuyeron a una descripción más detallada de la enfermedad cuando se reportaron casos familiares de múltiples telangiectasias cutáneas y epistaxis espontáneas distintos de la hemofilia.⁽¹⁾ La entidad tiene distintas presentaciones siendo la HHT1 y HHT2 las más comunes. La patogénesis se basa en displasias vasculares sistémicas por mutaciones en el gen ENG (presentación HHT1) o con mutaciones en el gen ALK1 (presentación HHT2) ambos genes implicados en el proceso de la angiogénesis. Las lesiones típicamente se observan en los primeros años de vida, siendo la epistaxis recurrente la característica clínica más común durante la niñez. Una historia familiar se reporta en un 80% de los casos de pacientes con telangectasia hemorrágica hereditaria. La enfermedad puede causar morbilidad significativa pero la tasa de mortalidad es de menos del 10%. En muchas ocasiones se presentan síntomas sutiles, razón por la cual es frecuentemente subdiagnosticada.^{2,3} Esta enfermedad se ha asociado con diversas complicaciones, siendo las malformaciones arteriovenosas las responsables de los resultados devastadores en ausencia de un diagnóstico oportuno.

EPIDEMIOLOGÍA

La telangiectasia hemorrágica hereditaria presenta una prevalencia de un caso en 5000-8000 y se observa en todo el mundo. Su frecuencia varía según la localización pero se piensa que esto se debe a su subdiagnóstico. Los rangos estimados de prevalencia fluctúan de 1 en 1331 en personas afro-caribeños de Las Antillas a 1 en 39 216 personas en el norte de Inglaterra. La frecuencia es similar entre hombres y mujeres y no existe una edad determinada de presentación.¹



PATOGENIA Y MECANISMOS MOLECULARES

El síndrome de Rendu-Osler-Weber es una enfermedad de herencia autosómica dominante, con una penetrancia y expresión variable. Los genes ENG y ALK1 codifican para la superfamilia de factor de crecimiento transformante tipo b (TGFb) el cual se expresa en las células endoteliales. La angiogénesis es regulada por ambos genes durante las fases de activación y resolución. Durante las fases de activación se forman nuevos vasos debido a la proliferación y migración de las células endoteliales inducidas por ALK1, mientras que ALK5 induce la fase de resolución del proceso. La angiogénesis requiere un balance positivo entre ALK1/ALK5 y es en esta fase donde la endogлина tiene un papel protagónico ya que parece ser necesario para mantener el equilibrio. Las mutaciones genéticas en los genes ENG y ALK1 causan las displasias que forman las telangiectasias y las malformaciones arteriovenosas. Esto ocurre en sitios específicos de la circulación sistémica y pulmonar. Las paredes frágiles y el flujo turbulento tiene una mayor propensión a la hemorragia. Sin embargo, los cortocircuitos son los principales causantes de las manifestaciones clínicas que engloba el síndrome.⁴ Se han identificado 5 tipos diferentes de presentaciones de THH de las cuales 3 han sido estudiadas con una mayor profundidad. La THH tipo 1 son mutaciones en el gen de endogлина (ENG) codificado en el cromosoma 9, presentando con mayor frecuencia MAV pulmonares y son las mutaciones más comúnmente observadas (61%); THH tipo 2 presenta mutaciones en el gen ALK1, ubicado en el cromosoma 12, expresando un fenotipo más leve y un inicio más tardío, estas representan el 37% de las mutaciones. Existe un subgrupo que se describe como una enfermedad de traslape entre la THH y la poliposis juvenil (JPHT) y cuenta como el 1% de los casos, se da por mutaciones en el gen MADH4 (codifica para las proteínas SMAD4 y OMIM #175050).^{5, 7}

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y MANEJO

Las manifestaciones clínicas de la THH se observan conforme el paciente avanza en edad, estando prácticamente ausentes en el nacimiento. En estudios basados en imágenes, aproximadamente el 70% de los individuos desarrollan síntomas a partir de los 16 años y a los 40 años, se observan síntomas en el 90% de los casos.⁷

Epistaxis

La epistaxis recurrente espontánea es la característica clínica más común y temprana de la enfermedad ocurriendo en más del 90% de los casos.¹ Según estudios realizados, más de la mitad de los pacientes experimentan este síntoma antes de los 20 años de edad y se observa además que la frecuencia media es de 18 episodios al mes. En ocasiones, el sangrado puede ser tan recurrente o severo que conlleve a anemia crónica y a dependencia de múltiples transfusiones sanguíneas.⁴ El tratamiento es escalonado, iniciando con la corrección de la anemia y de la deficiencia de hierro y se utilizan tratamientos estándar como el empaque nasal, antifibrinolíticos, terapia hormonal y antiangiogénicos como el bevacizumab, que parece ser una terapia prometedora, sin embargo, se requieren más estudios. Dentro de los métodos quirúrgicos disponibles se encuentra la coagulación láser para sangrados leves a moderados y para sangrados severos se recomienda la dermoplastia septal, disminuyendo la necesidad de transfusiones y mejorando la calidad de vida del paciente. La escogencia del tratamiento depende del médico y de la disponibilidad de los recursos.^{8,13}

Telangiectasias Mucocutaneas

Las telangiectasias mucocutaneas ocurren en aproximadamente un 75% de los individuos, se observa principalmente en la adolescencia y aumentan en tamaño y cantidad conforme aumenta la edad. Los sitios más comúnmente observados son los labios, lengua, mucosa oral, dedos y lecho ungueal. El sangrado puede ocurrir pero no es clínicamente significativo.⁴



Malformaciones arteriovenosas pulmonares

Las malformaciones arteriovenosas pulmonares ocurren en un 5-30% de los casos, en pacientes mayores de 30 años con THH. Los vasos anormales con paredes delgadas proveen una comunicación directa entre la circulación pulmonar y sistémica lo que resulta en hipoxemia, hemorragias y secuelas cerebrales por embolismos paroxísticos. Es más frecuente con la presentación THH1 y se localizan generalmente en los lóbulos inferiores posteriores. Pueden ser asintomáticos por un largo periodo de tiempo y presentarse con síntomas respiratorios insidiosos o súbitos. A pesar de que algunos son silenciosos, los pacientes continúan en riesgo de hemorragia y embolismos que conllevan a eventos catastróficos cerebrales en ausencia de síntomas respiratorios. Estudios demuestran que mujeres embarazadas con esta malformación y sin tratamiento, presentan un riesgo aun más elevado de hemorragia pulmonar.⁹ Las complicaciones arteriovenosas son limitadas si se reconocen a tiempo, siendo el mejor método diagnóstico el TAC y el ecocardiograma transtorácico con contraste. El tratamiento con embolización percutánea y la profilaxis antibiótica, previa a un procedimiento quirúrgico o dental, es generalmente efectiva para pacientes con MAV pulmonares.^{10,11}

Malformaciones arteriovenosas cerebrales

Estas malformaciones afectan el 10% de los pacientes con THH, generalmente son múltiples y silentes. Dado los efectos potencialmente devastadores que resultan con una hemorragia cerebral, los síntomas sugestivos de una MAV cerebral se deben investigar con estudios de imagen. Sin embargo y afortunadamente, la mayoría nunca sangran. Estudios recientes demuestran que el riesgo de ictus o muerte con el manejo intervencionista es mayor que con el manejo médico. Por lo tanto, la estrategia diagnóstica debe ser individualizada. El realizar un tamizaje a pacientes asintomáticos con THH por MAV cerebrales continua siendo controversial.¹² En infantes y en niños pequeños, las fístulas de alto flujo y gran calibre son más comunes y se presentan con sangrado intracraneal, hidrocefalia, epilepsia, déficit cognitivos o fallo cardíaco de alto gasto. Las MAV espinales son mucho menos frecuentes, con una prevalencia de un 1-2% de los pacientes con THH y se presentan a una edad temprana con parálisis y/o lumbalgias.¹³

Malformaciones arteriovenosas hepáticas

Estas lesiones se observan en aproximadamente tres cuartos de pacientes con THH.⁽¹⁴⁾ La presentación más común surge de un estado hiperdinámico circulatorio por un cortocircuito de izquierda a derecha (desde la arteria hepática o vena porta a las venas hepáticas). Los síntomas relacionados a estas lesiones son mucho menos frecuentes e incluyen insuficiencia cardíaca de alto gasto, hipertensión portal, enfermedad biliar dependiendo del patrón vascular involucrado.¹² La hipertensión portal y encefalopatía hepática se da como resultado de cortocircuitos entre la arteria hepática y la vena porta o por aumento del flujo sanguíneo portal, esto resulta en una mayor deposición de tejido fibroso y en pseudocirrosis.¹⁵ Se recomienda iniciar con ultrasonido doppler para establecer el diagnóstico ya que es preciso, no invasivo, altamente disponible y de bajo costo. No se recomienda la biopsia hepática ya que conlleva un alto riesgo de sangrado.¹⁶ El trasplante hepático ortotópico ofrece la cura definitiva y se reserva en casos de insuficiencia cardíaca e hipertensión portal refractaria o necrosis biliar isquémica. La embolización hepática mejora la insuficiencia cardíaca y la hipertensión portal, sin embargo, presenta una mejoría temporal y una alta tasa de complicaciones, por lo tanto esta opción se reserva a pacientes con estas manifestaciones que son refractarios al tratamiento convencional y no son candidatos al trasplante. El bevacizumab sistémico es una opción terapéutica prometedora para las MAV hepáticas. Parece ser una opción alternativa al trasplante o el tratamiento para pacientes que esperan ser trasplantados. Sin embargo, se deben tomar en cuenta sus efectos adversos como hipertensión arterial e injuria glomerular.¹³

Sangrado gastrointestinal

A pesar de que aproximadamente un 75% de los pacientes presentan telangiectasias gástricas y en el intestino delgado, solo un tercio eventualmente sufren de sangrado gastrointestinal, generalmente después de los 40 años.⁸ Las telangiectasias ocurren por todo el tracto gastrointestinal pero son más comunes en el estómago y duodeno. El



sangrado tiende a ser crónico y lento y puede ser clínicamente silente, sin mostrar melena evidente. Puede asociar anemia ferropénica.¹² Para reducir la severidad del sangrado y evitar la necesidad de transfusiones sanguíneas se ha observado que el tratamiento hormonal (terapia diaria de 0.05 mg de etinilestradiol y 1 mg de norestisterona), antifibrinolíticos y la terapia laser han sido manejos efectivos.¹¹

Poliposis Juvenil

Pacientes con mutaciones en el gen Smad4 tienen un síndrome de traslape de THH con la poliposis juvenil y presentan un riesgo elevado de cáncer colorrectal y requieren de un mayor seguimiento.¹⁷

Tromboembolismo pulmonar

Pacientes con THH tienen un mayor riesgo de tromboembolismo pulmonar que la población general. La razón precisa es desconocida sin embargo en un estudio reciente se identifica una asociación de reserva de hierro disminuida con niveles aumentados de factor VIII y aumento del riesgo de tromboembolismos. En estos pacientes, la anticoagulación continua siendo un reto por su predisposición al sangrado de manera que el tratamiento debe ser individualizado en este grupo.¹⁸

Riesgo de malignidad

Se han realizado ciertos estudios donde se demuestra que algunas malignidades, especialmente con mal pronóstico como lo son el cáncer de pulmón y de hígado, son menos prevalentes en la población con THH. Sin embargo, se ha observado un incremento modesto en los casos de cáncer de mama posiblemente relacionados a la exposición a la radiación ionizante torácica. También se demuestra un aumento en el cáncer colorrectal debido a la mutación SMAD4 anteriormente descrita, sin embargo, esto solo ocurre en pacientes menores de 60 años, el resto tienen el mismo riesgo que la población general.¹⁹

DIAGNÓSTICO

Realizar el diagnóstico de THH permite iniciar el tratamiento preventivo y sintomático para el paciente y realizar el tamizaje y la terapia profiláctica para los familiares afectados. El diagnóstico clínico de la telangiectasia hereditaria hemorrágica es basado en los criterios de Curacao (tabla 1) publicados en el año 2000.²⁰ Actualmente se realizan además diagnósticos mediante pruebas genéticas. El objetivo de estas, es aclarar la mutación específica en una familia con THH y así permitir el diagnóstico entre los familiares (sobretudo niños y jóvenes) que no cumplen con los criterios de Curacao. Pacientes con un diagnóstico clínico definitivo no necesitan pruebas genéticas para confirmarlo.⁷ Las mutaciones no se identifican en un 15-20% de los casos, por lo tanto un resultado negativo no descarta el diagnóstico, sin embargo, limita el estudio genético para los demás miembros del núcleo familiar.²¹ Aunque ciertas presentaciones clínicas se observan más frecuentemente en cierto tipo de mutaciones, esto no altera el tamizaje ni la estrategia terapéutica para el paciente. Una excepción a esto son aquellos que presentan la mutación que asocia la poliposis juvenil, este grupo en cambio, requieren una vigilancia regular endoscópica desde edades tempranas que el resto de los pacientes con THH no amerita.¹³



TABLA 1

Criterios clínicos diagnósticos de Curaçao de la telangiectasia hereditaria hemorrágica

Criterios	
1. Epistaxis	Espontánea y recurrente
2. Telangiectasias	Múltiples, en los lugares típicos: labios, cavidad oral, dedos y nariz
3. Lesiones viscerales	Malformaciones arteriovenosas gastrointestinales Malformaciones arteriovenosas pulmonares Malformaciones arteriovenosas hepáticas Malformaciones arteriovenosas cerebrales Malformaciones arteriovenosas espinales
4. Historia familiar	Familiar de primer grado con diagnóstico definitivo de THH
<i>Diagnóstico</i>	
Definitivo	Si 3 criterios están presentes
Posible o sospecha	Si 2 criterios están presentes
Poco probable	Si menos de 2 criterios están presentes

THH: telangiectasia hereditaria hemorrágica.

SEGUIMIENTO

Se recomienda un control rutinario a todos aquellos pacientes con un diagnóstico definitivo de THH y este debe incluir lo siguiente:

- Visita médica anual donde se realice una historia clínica y exploración física completa en busca de nuevas telangiectasias mucocutáneas, sangrados, síntomas respiratorios y neurológicos.
- Examen anual de sangre oculta en heces
- Hemograma completo para determinar si existe anemia y realizar con una mayor frecuencia si existe historia de sangrado.
- Oximetría de pulso en posición supina y decúbito cada dos años durante la niñez para excluir MAV pulmonares, un ecocardiograma contrastado se debe obtener si la saturación de oxígeno es menor a 97% seguido de TAC de tórax si este es positivo. Pacientes mayores de 10 años, se debe realizar un ecocardiograma con contraste para excluir cortocircuitos pulmonares, si este se detecta, realizar TAC de tórax.
- Un año posterior a la embolización, realizar gases arteriales y/o TAC de tórax para excluir reperfusión de la MAV pulmonar previamente intervenida.
- TAC de tórax cada 3-5 años en pacientes con previas MAV pulmonares para excluir la presencia de una nueva lesión vascular.
- Actualmente no se recomienda realizar pruebas hepáticas de rutina para la exclusión de MAV en este órgano.
- La realización de resonancia magnética cerebral para excluir MAV en este sitio es un tema controversial. Algunos estudios recomiendan que se realice en una ocasión posterior al diagnóstico.^{13,22}

CONCLUSIÓN

La telangiectasia hemorrágica hereditaria o síndrome de Osler Weber Rendu es una enfermedad autosómica dominante que se caracteriza por displasias vasculares múltiples como resultado de mutaciones en genes involucrados en la angiogénesis y se manifiestan como telangiectasias mucocutáneas que producen epistaxis, sangrado gastrointestinal y por malformaciones arteriovenosas en distintos órganos. A pesar de una mejor comprensión y avances en la investigación de las bases genéticas que desencadenan la patología descrita, aun la THH no es completamente apreciada por los clínicos quienes a menudo no reconocen la enfermedad hasta que se presentan complicaciones severas que comprometen la vida del individuo. Por esta razón, es recomendable tomar en cuenta las manifestaciones



clínicas iniciales del paciente así como realizar los tamizajes pertinentes a los familiares ya que se ha comprobado que el diagnóstico y las medidas terapéuticas oportunas modifican favorablemente el pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grand, A. (2009). Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *CMAJ. Canadian Medical Association Journal*, 180(8), 833-835.
2. Kamath, N., Bhatia, S., Singh, H., Shetty, A. & Shetty, S. (2015). Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *North American Journal of Medical Sciences*, 7(3), 125-128.
3. Pierucci, P., Lenato, G. M., Suppressa, P., et al. (2012). A long diagnostic delay in patients with Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia: a questionnaire-based retrospective study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 7, 33.
4. Di Cosola, M., Cazzolla, A. P., Scivetti, M., Testa, N. F., Lo Muzio, L. & Favia, G. (2005). Síndrome de Rendu-Osler-Weber o Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (HHT): Descripción de dos casos y revisión de la literatura. *Av Odontoestomatol*, 21, 6, 297-310.
5. Abdalla, S. A. & Letarte, M. (2006). Hereditary haemorrhagic telangiectasia: current views on genetics and mechanisms of disease. *J Med Genet*, 43(2), 97-110.
6. Govani, F. S. & Shovlin, C. L. (2009). Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet*, 17(7), 860-71.
7. Plauchu, H., De Chadarevian, J. P., Bideau, A. & Robert, J. M. (1989). Age-related clinical profile of hereditary hemorrhagic telangiectasia in an epidemiologically recruited population. *Am J Med Genet*, 32(3), 291-7.
8. Yin, L. X., Reh, D. D., Hoag, J. B., Mitchell, S. E., Mathai, S. C., Robinson, G. M. & Merlo, C. A. (2015) The minimal important difference of the epistaxis severity score in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *The Laryngoscope*.
9. Dittus, C., Streiff, M. & Ansell, J. (2015). Bleeding and clotting in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *World Journal of Clinical Cases : WJCC*, 3(4), 330- 337.
10. Begbie, M. E., Wallace, G. M. F. & Shovlin, C. L. (2003). Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): A view from the 21st century. *Postgrad. Med. J.*, 79,18-24.
11. Geisthoff, U. W., Nguyen, H. L., Röth, A. & Seyfert, U. (2015). How to manage patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Br J Haematol*, 171(4), 443-52.
12. Stapf, C. & Mohr, J. P. (2007). Unruptured brain arteriovenous malformations should be treated conservatively: yes. *Stroke*, 38(12), 3308-9.
13. Neetika, G., Khunger, M., Gupta, A. & Kumar, N. (2014). Optimal management of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Journal of Blood Medicine*, 5(1), 191- 206.
14. Buonamico, P., Suppressa, P., Lenato, G. M., Pasculli, G., D'Ovidio, F., Memeo, M., Scardapane, A. & Sabbà, C. (2008). Liver involvement in a large cohort of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia: echo-color-Doppler vs multislice computed tomography study. *J Hepatol*, 8(5), 811-20.



15. Cooney, T., Sweeney, E. C., Coll, R. & Grealley, M. (1977). "Pseudocirrhosis" in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Journal of Clinical Pathology*, 30(12), 1134-1141.
16. Buscarini, E., Buscarini, L., Civardi, G., Arruzzoli, S., Bossalini, G. & Piantanida, M. (1994). Hepatic vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: Imaging findings. *AJR Am J Roentgenol*, 163(5), 1105-10.
17. Wain, K. E., Ellingson, M. S., McDonald, J., et al. (2014). Appreciating the broad clinical features of SMAD4 mutation carriers: a multicenter chart review. *Genet Med.*, 16(8), 588-593.
18. Livesey, J. A., Manning, R. A., Meek, J. H., et al. (2012). Low serum iron levels are associated with elevated plasma levels of coagulation factor VIII and pulmonary emboli/deep venous thromboses in replicate cohorts of patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Thorax*, 67(4), 328-333.
19. Hosman, A. E., Devlin, H. L., Silva, B. M. & Shovlin, C. L. (2013). Specific cancer rates may differ in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia compared to controls. *Orphanet J Rare Dis*, 20, 8, 195.
20. González, R., Trapero, M. & Moreno, R. (2007). Hepatic disease in hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber disease). *Med Clin (Barc)*. 129(16), 629-31.
21. Faughnan, M. E., Palda, V. A., Garcia, G., et al. (2011). International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet*. 48(2), 73-87.
22. Lee, D. W., White, R., Egglin, T. K., et al. (1997). Embolotherapy of large pulmonary arteriovenous malformations: long-term results. *Ann Thorac Surg*, 64, 930-9.