Síndrome de Osler-Weber-Rendu: presentación de un caso clínico y revisión de la literatura

Osler-Weber-Rendu syndrome: a case report and literature review

Raúl Felipe Henao-Estrada[1], Daniela Jaramillo-Bedoya[2], Susana Castro-Sánchez[3], Jennifer Vizcaíno-Carruyo[4], Juan Carlos Restrepo-Gutiérrez[5]

Resumen

El síndrome de Osler-Weber-Rendu, también conocido como telangiectasia hemorrágica hereditaria, es una enfermedad de herencia autosómica dominante de baja prevalencia, que se caracteriza por unas paredes delgadas de los vasos sanguíneos que conducen a malformaciones arteriovenosas, principalmente en cerebro, pulmón e hígado, pero que pueden potencialmente afectar cualquier otro órgano. La principal manifestación clínica son las epistaxis recurrentes; sin embargo, también pueden aparecer otras manifestaciones como hemoptisis o sangrado gastrointestinal, y telangiectasias mucocutáneas, entre otras. Su expresión clínica varía de un paciente a otro y el diagnóstico usualmente se basa en los criterios de Curazao. Se describe el caso de una paciente con historia de 12 años de epistaxis recurrente, a quien se le diagnosticó síndrome de Osler-Weber-Rendu hace dos años. Fue referida al servicio de Hepatología por presentar compromiso hepático, además de malformaciones arteriovenosas cerebrales y pulmonares. El manejo óptimo de la telangiectasia hemorrágica en esta paciente por parte de los diferentes especialistas, apoyado en los estudios de imagenología, ha permitido que la paciente tenga una buena calidad de vida hasta el momento. Se presenta el caso de esta paciente de 46 años y se realiza una revisión corta de la literatura.

Palabras clave: enfermedad de Osler-Rendu, telangiectasia hemorrágica hereditaria, epistaxis, malformaciones arteriovenosas.

[1] Microbiólogo y Bioanalista. Estudiante del X semestre de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

[2] Estudiante del X semestre de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

[3] Estudiante del VIII semestre de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

[4] Médica, Especialista en Hematología. Asistente Científica, Editora Médica Colombiana S.A. Medellín, Colombia.

[5] Médico, Especialista en Medicina Interna, Especialista en Hepatología Clínica, MSc, PhD. Profesor Titular, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Jefe Sección Gastrohepatología, Coordinador Especialización en Hepatología Clínica, Grupo Gastrohepatología, Universidad de Antioquia. Coordinador Unidad de Hepatología y Programa de Trasplante de Hígado, Hospital Pablo Tobón Uribe, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. E-mail: jcrestrepo@hptu.org.co.

Conflicto de interés: los autores declaran que no tienen conflicto de interés.
Hepatología 2020;1:176-185. Editora Médica Colombiana S.A., 2020©.
Recibido el 16 de febrero de 2020; aceptado el 2 de mayo de 2020.

Abstract

Osler-Weber-Rendu syndrome, also known as hereditary hemorrhagic telangiectasia, is an autosomal dominant low-prevalence disease, characterized by thin blood vessel walls, leading to arteriovenous malformations, mainly in the brain, lung and liver, but can potentially affect any other organ. The main clinical manifestation is recurrent epistaxis; however, other manifestations may also appear, such as hemoptysis or gastrointestinal bleeding, and mucocutaneous telangiectasias, among others. Its clinical expression varies from patient to patient and the diagnosis is usually based on Curacao criteria. We present the case of a patient with a 12-year history of recurrent epistaxis, who was diagnosed with Osler-Weber-Rendu syndrome two years ago. She was referred to the Hepatology service due to liver findings, in addition to brain and pulmonary arteriovenous malformations. The optimal management of hemorrhagic telangiectasia in this patient by the different specialists, supported by imaging studies, has allowed the patient to have a good quality of life. The case of this 46-year-old patient is presented, and a brief literature review is also provided.

Keywords: Osler-Weber-Rendu syndrome, hereditary hemorrhagic telangiectasia, epistaxis, arteriovenous malformations.

Introducción

El síndrome de Osler-Weber-Rendu, también conocido como telangiectasia hemorrágica hereditaria (THH), es una enfermedad genética de herencia autosómica dominante [1], que afecta aproximadamente a 1:8.000 individuos a nivel mundial, dependiendo de la zona geográfica, siendo la prevalencia mayor en regiones como las Antillas Holandesas y Francia [2-4]. Clínicamente se caracteriza por epistaxis recurrentes, el síntoma más frecuente y precoz, presencia de telangiectasias mucocutáneas debido a la fragilidad vascular, malformaciones arteriovenosas en órganos internos, predominantemente en pulmón, hígado y sistema nervioso central (SNC), e historia familiar de THH. Debido a las hemorragias gastrointestinales que se pueden presentar, los pacientes también pueden con frecuencia desarrollar anemia por deficiencia de hierro [4,5]. La mayoría de los pacientes desconocen su diagnóstico de THH, debido a que no todos expresan el fenotipo patológico, y la entidad puede cursar asintomáticamente [6].

El diagnóstico de THH se basa usualmente en los criterios de Curazao, los cuales son clínicos y radiológicos [4,7]. Si se cumplen al menos tres de los cuatro criterios indica un diagnóstico definitivo del síndrome, si se cumplen dos, se considera un caso probable o sospechoso, y si solo se cumple uno o ninguno de los criterios, esto indica que la THH es poco probable (**tabla 1**) [5]. Existen varios tipos de THH, según el gen afectado; el 80% a 90% de las mutaciones ocurren en los genes *ENG* y *ACVRL1* [3,8]. La THH tipo 1 es causada por mutaciones en el gen *ENG*, el cual codifica para la endoglina, una glicoproteína de membrana que participa en la angiogénesis y remodelado vascular. Este tipo de THH se caracteriza por una aparición más temprana de los síntomas, con malformaciones arteriovenosas (MAV) más frecuentes en pulmón [8]. La THH tipo 2 es causada por mutaciones en el gen *ACVRL1*, el cual codifica para el receptor de la activina A tipo 1, el cual participa de manera similar en el desarrollo e integridad vascular; estos pacientes presentan con mayor frecuencia MAV en hígado [8]. Por último, y aunque reciente-

Tabla 1. Criterios de Curazao para el diagnóstico de síndrome de Osler-Weber-Rendu o THH.

Criterios
• Epistaxis espontánea y recurrente
• Telangiectasias en sitios característicos (labios, cavidad oral, dedos, nariz)
• Lesiones viscerales, telangiectasias gastrointestinales (con o sin sangrado) o MAV (pulmonares, hepáticas, cerebrales, espinales)
• Historia familiar de primer grado con diagnóstico de THH
Clasificación de la enfermedad
• Definitiva: si hay al menos tres criterios presentes
• Probable: si hay dos criterios presentes
• Poco probable: si hay menos de dos criterios presentes

MAV: malformaciones arteriovenosas; THH: telangiectasia hemorrágica hereditaria.

mente se han descrito otros posibles genes implicados, están las mutaciones en el gen *SMAD4/MADH4*, el cual codifica para el factor de transcripción Smad4, causando un síndrome combinado de THH y poliposis juvenil [3,4,7]. Existe la opción del estudio molecular para la confirmación del diagnóstico, con particular utilidad cuando no se cumplen la mayoría de los criterios. Se ha encontrado que en los pacientes que cumplen los 4 criterios diagnósticos, la sensibilidad de la prueba molecular que detecta las mutaciones en los genes *ENG*, *ACVRL1*, *SMAD4/MADH4*, *RASA1* y *BMP9*, es de 87% o mayor [4]. La prueba molecular también es útil para diferenciar el fenotipo de esta patología y para diagnosticar familiares de primer grado asintomáticos, a partir de un paciente con diagnóstico ya establecido [4,9-11].

La fisiopatología de la THH está relacionada con las mutaciones descritas, las cuales interrumpen las vías mediadas por el factor de crecimiento transformante beta (TGF-ß), el cual regula funciones celulares que participan en la angiogénesis [7]. La interrupción en estas vías tiene como resultado un desarrollo aberrante de los vasos sanguíneos que conduce a una fragilidad extrema y a MAV [12].

El objetivo de este artículo es describir el caso de una paciente diagnosticada con THH en un hospital universitario de la ciudad de Medellín, Colombia, y realizar una breve revisión de la fisiopatología, características clínicas y manejo de esta rara entidad.

Caso clínico

Mujer de 46 años de edad, nacida en Medellín, Colombia, y residente de Envigado, madre de dos hijos. Con antecedentes de hepatitis en la infancia, mononucleosis infecciosa, 2 abortos y tubectomía por embarazo ectópico, la cual ameritó la transfusión de 6 unidades de glóbulos rojos. Refirió como antecedente familiar, epistaxis de la madre y abuela materna, sin un diagnóstico definitivo. Consultó al servicio de Hepatología en junio de 2016, remitida por Medicina Interna debido a compromiso hepático, con un diagnóstico previo de síndrome de Osler-Weber-Rendu por presentar epistaxis

persistente de 12 años de evolución. Se le realizó tomografía axial computarizada (TAC) de tórax y abdomen, en la cual se evidenciaron múltiples MAV en parénquima pulmonar, al igual que múltiples *shunts* arteriovenosos en el parénquima hepático (**figura 1**). Adicionalmente, se realizó endoscopia de vía digestiva superior, donde se observaron alteraciones gastrointestinales descritas como pangastritis eritematosa, angiodisplasias del cuerpo gástrico, reflujo duodeno-gástrico e infección por *Helicobacter pylori*. En el examen físico de la paciente se observaron telangiectasias en lengua, sin evidenciarse la presencia de las mismas en otra parte del cuerpo (**figura 2**). Los paraclínicos solicitados se enuncian en la **tabla 2**.

Durante su control con el servicio de Hepatología en abril de 2017, se solicitó ecocardiografía y TAC cerebral. La ecocardiografía reportó una fracción de eyección conservada con prolapso leve de la válvula mitral y foramen oval permeable. Por su parte, la TAC cerebral mostró una pequeña área de encefalomalacia parietal izquierda asociada a vena cortical prominente. El examen de gases arteriales mostró alcalosis mixta (pH 7,44; PCO_2 25,5 mmHg; HCO_3 19,8 mmol/L; PO_2 84,8 mmHg; SaO_2 97%; BE -4,2 mmol/L).

Se solicitó valoración por especialista en Hematología, quien consideró que en ese momento no era candidata a manejo farmacológico, ya que a pesar de la epistaxis persistente, no tenía sangrados importantes y presentaba buenas condiciones en general. Ordenó seguimiento con hemograma y ferritina sérica.

En agosto de 2018 hizo consulta de control en el servicio de Hepatología, y se decidió llevar el caso clínico a discusión en junta médica. Se programó cierre endovascular del tabique interauricular con amplatzer. En julio de 2019 consultó por angina de pecho con coronarias normales, probablemente por enfermedad de la microvasculatura. Se le ordenó resonancia magnética (RM) de control, simple y contrastada de SNC y abdominal, y TAC de tórax. La RM cerebral reportó encefalomalacia quística probablemente relacionada con un absceso previo, con residuos de hemosiderina adyacente, y MAV posterobasal izquierda. En la TAC de tórax se observaron las MAV pulmonares reporta-

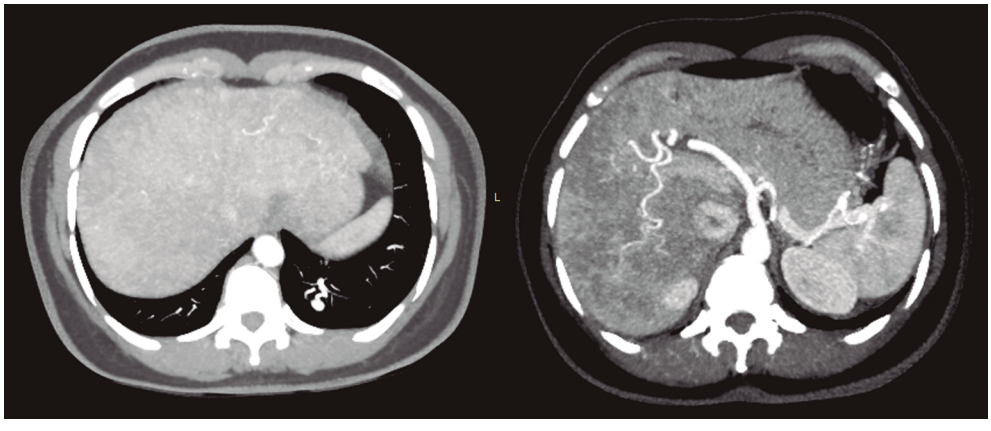

Figura 1. Múltiples *shunts* arteriovenosos en el parénquima hepático.

Figura 2. Telangiectasias en lengua.

Tabla 2. Resultados de las pruebas de laboratorio.

Prueba	Resultado
Aspartato aminotransferasa (AST)	18 U/L
Alanino aminotransferasa (ALT)	11 U/L
Bilirrubina total	0,50 mg/dL
Fosfatasa alcalina	64 U/L
Gamma glutamil transferasa (GGT)	29 U/L
Hemoglobina	15 g/dL
Hematocrito	43%
Plaquetas	264.000/µL
Hemoglobina glicada (HbA1c)	5,2%
Alfa-fetoproteína	3,22 ng/mL

das en estudios anteriores, sin cambios, con patrón en mosaico de atenuación, y un nódulo sólido en lóbulo superior izquierdo. Finalmente, en la RM abdominal se identificaron trastornos de la perfusión hepática transitoria en ambos lóbulos, relacionados con *shunts* arteriovenosos, sin variaciones con respecto a estudios previos. La paciente permanece hasta el momento en buenas condiciones generales, sin cambios aparentes en las anomalías cerebrales, pulmonares o hepáticas reportadas; continúa en seguimiento de su patología por los servicios de Medicina Interna, Hepatología y Hematología.

Discusión

Usualmente, el síndrome de Osler-Weber-Rendu o THH se diagnostica clínica y radiológicamente con base en los criterios de Curazao. La paciente de

este caso clínico presentó epistaxis, telangiectasias en lengua y lesiones viscerales, cumpliendo así con 3 de los 4 criterios de Curazao, confirmándose el diagnóstico de síndrome de Osler-Weber-Rendu. También reportó historia familiar de epistaxis, que aunque sin confirmación diagnóstica, hace pensar en una posible THH. Acorde con lo descrito por Kritharis y colaboradores [4], el desarrollo de malformaciones arteriovenosas hepáticas se presenta en el 70% de los casos, las pulmonares en el 50%, y las del SNC nervioso central en un 10% [4]. La epistaxis recurrente espontánea es la característica clínica más temprana y común de la enfermedad, como lo manifestó la paciente estudiada, y se puede observar en el 50% de los pacientes menores de 10 años, llegando a presentarse en los adultos en el 95% de los casos [4]. El sangrado digestivo puede ser tan recurrente y severo que lleve a los pacientes a un estado anémico que en ocasiones amerite transfusiones [13].

Las telangiectasias ocurren en aproximadamente el 75% de los pacientes, principalmente en la adolescencia, y aumentan en tamaño y cantidad conforme aumenta la edad. La paciente presentó este hallazgo en la lengua, uno de los sitios comúnmente afectados; también es común encontrarlas en los labios, mucosa oral, dedos y lecho ungueal [13].

Varios estudios han evaluado la prevalencia de las malformaciones vasculares y anomalías en los pacientes con THH [14], quienes pueden presentar innumerables complicaciones del SNC, incluidas las malformaciones vasculares en cerebro y médula espinal. En este caso, a la paciente se le diagnosticó una MAV en SNC por medio de RM cerebral; esta alteración es importante detectarla de manera temprana, antes del desarrollo de una complicación potencialmente mortal o debilitante [15], por medio de angiografía por catéter, el cual es el estándar de oro para el diagnóstico.

Se ha demostrado que las malformaciones arteriales pulmonares se asocian con complicaciones tan severas, como accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, absceso cerebral [16], hipertensión pulmonar, hemoptisis masiva, hemotórax espontáneo, y, en casos raros, ruptura de aneurisma de la MAV, con consecuencias hemorrágicas importantes [7,15,17]. Los abscesos cerebrales pueden ser causa de embolismos paradójicos por el paso a la circulación arterial de un trombo venoso séptico [18]. La paciente descrita presentó un absceso cerebral, sin etiología identificable inicialmente, que después de estudiarse y diagnosticarse con THH, se llegó a la conclusión que las MAV pulmonares asociadas al foramen oval permeable [19] fueron las posibles causas de la lesión. Según lo reportado por los grupos de Kuhnel y Blivet [7,9], entre el 15% y el 50% de los pacientes con THH presentan MAV pulmonares; el 70% de ellas, se localizan en bases pulmonares y pueden producir un *shunt* de derecha a izquierda importante, con hipoxemia significativa que se puede manifestar por disnea, disminución de la capacidad al ejercicio y cianosis [9,20]. En el examen físico se puede detectar soplo de baja intensidad a nivel del foco pulmonar al final de la inspiración, e hipocratismo digital [17,21].

La afectación hepática es la segunda manifestación más frecuente después de la epistaxis, principalmente en la THH tipo 2 [22,23]. El compromiso hepático en su etapa temprana consta de telangiectasias microscópicas dispersas por el parénquima hepático, y a medida que evoluciona la enfermedad hay una hepatomegalia progresiva y múltiples comunicaciones arteriovenosas que pueden conducir a

fibrosis portal y periportal, y a una transformación nodular no cirrótica del hígado [23,24]. El aumento de las MAV puede llevar a una dilatación de las venas hepáticas y/o portales, causando insuficiencia cardiaca de alto gasto, debido a una precarga aumentada, hipertensión portal por derivaciones arterioportales, y a anormalidades en el parénquima hepático, el árbol biliar y los vasos mesentéricos, entre otras [23,25]. Estos pacientes son generalmente asintomáticos o pueden presentar dolor abdominal, colestasis, colangitis, ascitis, hemorragia variceal y/o encefalopatía. Al examen físico puede encontrarse hepatomegalia, con o sin ascitis [23]. Se pueden presentar telangiectasias gástricas o del intestino delgado en el 75% de los pacientes, pero solo hasta el 30% de ellos manifiestan sangrado gastrointestinal, principalmente si se encuentran entre la cuarta y quinta décadas de la vida, que puede ser lento y crónico, sin melena evidente, el cual asociado a la epistaxis, se convierten en la principal causa de la anemia observada. Alrededor del 50% de los pacientes eventualmente van a requerir una transfusión; adicionalmente, aquellos que padecen THH asociada a poliposis juvenil tienen mayor riesgo de sangrado y de desarrollar cáncer de colon [10].

El tratamiento de esta entidad consiste en el manejo de los síntomas y de las complicaciones. La epistaxis es la variable clínica más asociada con la mala calidad de vida y es una de las principales causas de consulta médica urgente. El abordaje terapéutico de la epistaxis debe incluir una evaluación de la gravedad de las hemorragias nasales y sus consecuencias, tales como la deficiencia de hierro y la anemia crónica [26], y el seguimiento por un equipo multidisciplinario que debe incluir un otorrinolaringólogo. Como medida preventiva de la epistaxis, se recomienda la humidificación de la mucosa nasal para mantener su integridad [4,10,27].

En caso de epistaxis aguda que requiera taponamiento hay que evitar el uso de materiales no reabsorbibles, debido a la recurrencia del sangrado al retirar el taponamiento. Para el manejo de la epistaxis crónica se ha sugerido el uso de ácido tranexámico por vía oral, un agente antifibrinolítico que parece reducir la duración de las epistaxis, aunque no su frecuencia [26,27]. Los tratamientos hormonales con estrógenos tópicos como el estriol al 0,1%, o sistémicos como los anticonceptivos orales o los moduladores selectivos del receptor estrogénico, como el tamoxifeno y el danazol, han demostrado disminuir la duración y frecuencia de los episodios de epistaxis, pero sin resultados concluyentes [27-29]. Se ha propuesto el uso de terapias antiangiogénicas, como el anticuerpo monoclonal bevacizumab de uso tópico o submucoso intranasal, el cual se une al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, del inglés, *Vascular Endotelial Growth Factor*), bloqueando su acción [3,10,27], o la talidomida que estimula la expresión del factor de crecimiento derivado de plaquetas beta (PDGF-ß, del inglés, *Platelet Derived Growth Factor Beta*), lo cual a su vez tiene un efecto inhibidor en la proliferación y migración de células endoteliales, y un aumento de la cobertura de células murales [30]. Ambas terapias antiangiogénicas han mostrado efectividad para el manejo de la epistaxis. Sin embargo, se requieren más estudios para establecer un régimen de tratamiento con el fin de prevenir los efectos secundarios asociados, como la hipertensión con el uso de bevacizumab, la cual se puede evitar con la presentación tópica del mismo [3,29]. En el caso de pacientes refractarios a este medicamento, se ha propuesto como alternativa el uso de pazopanib, el cual está siendo evaluado en estudios clínicos que podrían demostrar su efectividad para el tratamiento de THH [15,31,32].

Algunos pacientes pueden presentar anemia ferropénica severa debido a las pérdidas crónicas de sangre por la epistaxis o por el sangrado gastrointestinal, y pueden tener indicación de hierro intravenoso o transfusión sanguínea, si se amerita una rápida corrección de la hemoglobina [33]; también se puede recurrir a procedimientos quirúrgicos como la fotocoagulación con láser, la septodermoplastia y el procedimiento de Young, con muy buenos resultados [27,33]. Los casos de anemia leve pueden ser tratados exitosamente con hierro por vía oral [15].

Para el manejo del sangrado gastrointestinal es necesario identificar el origen y tratar de controlarlo. Estudios recientes han demostrado la eficacia de la coagulación con plasma de argón (APC, del inglés, *Argon Plasma Coagulation*), no solo en el tratamiento de angiodisplasias gástricas y colónicas, sino también en el intestino delgado, que es el sitio principal de localización de las MAV [23].

El tratamiento de las MAV varía de acuerdo a su localización y pueden ser tratadas exitosamente con el fin de disminuir las complicaciones tromboembólicas, a través de procedimientos como la embolización transcatéter para las arterias mayores de 3 mm, lo cual no es una solución permanente y requiere vigilancia continua [10,16]. Para las MAV cerebrales, la embolización no es tan efectiva y usualmente requieren microcirugía abierta [10]. Las angiodisplasias gástricas de colon e intestino delgado pueden tratarse también con plasma de argón [23]. Finalmente, las MAV hepáticas pueden ser tratadas con embolización, pero existe mayor riesgo de complicaciones como necrosis hepática, colangitis y colecistitis. El trasplante hepático, aunque solo ocasionalmente se requiere, puede estar indicado en caso de falla cardiaca de alto débito, que no sea irreversible, o hipertensión portal, refractarias a tratamiento convencional; además, en caso de necrosis isquémica biliar o hipertensión pulmonar complicada [23].

Conclusión

El síndrome de Osler-Weber-Rendu o THH es una enfermedad multisistémica poco frecuente, con un amplio espectro clínico y un riesgo importante de complicaciones, por lo cual requiere un diagnóstico y asesoramiento genético oportuno. El diagnóstico de esta patología rara se basa por lo general en los criterios de Curazao, los cuales determinaron el diagnóstico de la paciente estudiada, al cumplir al menos con tres de los criterios establecidos, y sin requerir confirmación mediante la prueba genética molecular, la cual aunque disponible en nuestro medio, tiene un alto costo. Hasta el momento no ha presentado complicaciones que afecten su calidad de vida ni que requieran un manejo terapéutico específico, a pesar de las múltiples MAV cerebrales, pulmonares y hepáticas que le fueron diagnosticadas por los estudios de imágenes. Tampoco ha presentado descompensación hemodinámica por la pérdida crónica de sangre. A pesar de que hasta el momento no se dispone de una opción terapéutica ideal, el manejo por parte de los diferentes especialistas, apoyado en los estudios de imagenología, ha permitido que la paciente tenga una buena calidad de vida, y tendrá que continuar sus evaluaciones periódicas con el fin de evitar una mayor morbilidad asociada.

Referencias

1. **Shovlin CL.** Clinical manifestations and diagnosis of hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome). Massachusetts, Estados Unidos: Wolters Kluwer Health; 2019. Uptodate. Acceso 13 de noviembre de 2019. Disponible en https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-

of-hereditary-hemorrhagic-telangiectasia-osler-weber-rendu-syndrome.

2. **Robaina-Cabrera DM, Verde-González MP, Tarazona-Chocano B, Amado-Fernández C, Zarrabeitia-Puente R.** Telangiectasia hemorrágica hereditaria: enfermedad de Rendu-Osler-Weber. FMC 2016;23:446-458. https://doi.org/10.1016/j.fmc.2016.01.011.
3. **Robert F, Desroches-Castan A, Sabine B, Dupuis-Girod S, Feige JJ.** Future treatments for hereditary hemorrhagic telangiectasia. Orphanet J Rare Dis 2020;15:p.10. https://doi.org/10.1186/s13023-019-1281-4.
4. **Kritharis A, Al-Samkari H, Kuter DJ.** Hereditary hemorrhagic telangiectasia: diagnosis and management from the hematologist's perspective. Haematologica 2018;103:1433-1443. https://doi.org/10.3324/haematol.2018.193003.
5. **Mosquera-Klinger GA, Gálvez-Cardenas K, Valencia-Ruíz AM.** Diagnóstico y tratamiento de pacientes con telangiectasia hemorrágica hereditaria (Síndrome de Rendu-Osler-Weber) en un hospital universitario en Colombia. Rev Colomb Gastroenterol 2019;34:152-158. https://doi.org/10.22516/25007440.280.
6. **Sandoval-Martínez DK, García-Ayala E, Ramírez-Figueroa S, Torres-Rodríguez KJ, Velandia-Avendaño MC, Villamizar-Castro JF, et al.** Síndrome de Rendu Osler Weber en una adolescente en Colombia. Reporte de un caso de autopsia. Biosalud 2018;17:83-89. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1657-95502018000100083&lng=en&nrm=iso&tlng=es.
7. **Kühnel T, Wirsching K, Wohlgemuth W, Chavan A, Evert K, Vielsmeier V.** Hereditary hemorrhagic telangiectasia. Otolaryngol Clin North Am 2018;51:237-254. https://doi.org/10.1016/j.otc.2017.09.017.
8. **Karlsson T, Cherif H.** Mutations in the ENG, ACVRL1, and SMAD4 genes and clinical manifestations of hereditary haemorrhagic telangiectasia: Experience from the Center for Osler's Disease, Uppsala University Hospital. Ups J Med Sci 2018;123:153-157. https://doi.org/10.1080/03009734.2018.1483452.
9. **Blivet S, Cobarzan D, Beauchet A, El Hajjam M, Lacombe P, Chinet T.** Impact of pulmonary arteriovenous malformations on respiratory-related quality of life in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. PloS one 2014;9:e90937. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090937.
10. **Garg N, Khunger M, Gupta A, Kumar N.** Optimal management of hereditary hemorrhagic telangiectasia. J Blood Med 2014;5:191-206. https://doi.org/10.2147/JBM.S45295.
11. **McDonald J, Bayrak-Toydemir P.** Hereditary hemorrhagic telangiectasia. Editorials and perspectives. Haematologica 2005;90:728-732.
12. **Macri A, Wilson AM, Shafaat O, Sharma S.** Osler-Weber-Rendu disease (Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia, HHT). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Acceso 13 de enero de 2020. Disponible en https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482361/.
13. **Jackson SB, Villano NP, Benhammou JN, Lewis M, Pisegna JR, Padua D.** Gastrointestinal manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT): A systematic review of the literature. Dig Dis Sci 2017;62:2623-2630. https://doi.org/10.1007/s10620-017-4719-3.
14. **Brinjikji W, Iyer VN, Yamaki V, Lanzino G, Cloft HJ, Thielen KR, et al.** Neurovascular manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia: A consecutive series of 376 patients during 15 years. AJNR Am J Neuroradiol 2016;37:1479-1486. https://doi.org/10.3174/ajnr.A4762.
15. **Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, Geisthoff UW, McDonald J, Proctor DD, et al.** International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. J Med Genet 2011;48:73-87. https://doi.org/10.1136/jmg.2009.069013.
16. **Tabakow P, Jarmundowicz W, Czapiga B, Czapiga E.** Brain abscess as the first clinical manifestation of multiple pulmonary arteriovenous malformations in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber disease). Folia Neuropathol 2005;43:41-44.
17. **Nollen GJ, Kodde J, Beek AM, Res JC, van Rossum AC.** Quadricuspid pulmonary valve and left pulmonary artery aneurysm in an asymptomatic patient assessed by cardiovascular MRI. Neth Heart J 2013;21:196-198. https://doi.org/10.1007/s12471-011-0115-3.

18. **Baldi S, Rostagno RD, Zander T, Rabellino M, Maynar M.** Oclusión de una fístula arteriovenosa pulmonar con el tapón vascular Amplatzer. Arch Bronconeumol 2007;43:239-241. https://doi.org/10.1157/13100544.
19. **Olivencia L, Soto JM, Martín de la Fuente P.** Embolismo paradójico a través de foramen oval permeable coincidente con embolismo pulmonar. Med Intensiva 2012;36:450-451. http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2011.11.003.
20. **Gossage JR.** Pulmonary arteriovenous malformations: Epidemiology, etiology, and pathology in adults. Massachusetts, Estados Unidos: Wolters Kluwer Health; 2019. Uptodate. Acceso 26 de noviembre de 2019. Disponible en https://www.uptodate.com/contents/pulmonary-arteriovenous-malformations-epidemiology-etiology-and-pathology-in-adults.
21. **Cottin V, Dupuis-Girod S, Lesca G, Cordier JF.** Pulmonary vascular manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler disease). Respiration 2007;74:361-378. https://doi.org/10.1159/000103205.
22. **Riera-Mestre A, Ribas J, Castellote J.** Tratamiento de la telangiectasia hemorrágica hereditaria en el paciente adulto. Med Clin 2019;152:274-280. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.09.015.
23. **Tortora A, Riccioni ME, Gaetani E, Ojetti V, Holleran G, Gasbarrini A.** Rendu-Osler-Weber disease: a gastroenterologist's perspective. Orphanet J Rare Dis 2019;14:130. https://doi.org/10.1186/s13023-019-1107-4.
24. **Buscarini E, Danesino C, Olivieri C, Lupinacci G, Zambelli A.** Liver involvement in hereditary haemorrhagic telangiectasia or Rendu-Osler-Weber disease. Dig Liver Dis 2005;37:635-645. https://doi.org/10.1016/j.dld.2005.04.010.
25. **Leitão P, Carvalho A, Guerra C, Gonçalves J, Ramos I.** Congestive cirrhosis in Osler-Weber-Rendu syndrome: A rare case report. Radiol Case Rep 2017;13:51-54. https://doi.org/10.1016/j.radcr.2017.10.011.
26. **Gaillard S, Dupuis-Girod S, Boutitie F, Rivière S, Morinière S, Hatron PY, et al.** Tranexamic acid for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia patients: a European cross-over controlled trial in a rare disease. J Thromb Haemost 2014;12:1494-1502. https://doi.org/10.1111/jth.12654.
27. **Chin CJ, Rotenberg BW, Witterick IJ.** Epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia: an evidence based review of surgical management. J Otolaryngol Head Neck Surg 2016;45:3. https://doi.org/10.1186/s40463-016-0116-8.
28. **Molinos-Castro S, Pesqueira-Fontán PM, Díaz-Peromingo JA.** Telangiectasia hemorrágica hereditaria: tratamiento farmacológico. Rev Med Chil 2009;137:695-700. http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872009000500015.
29. **Hsu YP, Hsu CW, Bai CH, Cheng SW, Chen C.** Medical treatment for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia: A meta-analysis. Otolaryngol Head Neck Surg 2019;160:22-35. https://doi.org/10.1177/0194599818797316.
30. **Harrison L, Kundra A, Jervis P.** The use of thalidomide therapy for refractory epistaxis in hereditary haemorrhagic telangiectasia: systematic review. J Laryngol Otol 2018;132:866-871. https://doi.org/10.1017/s0022215118001536.
31. **Parambil JG, Woodard TD, Koc ON.** Pazopanib effective for bevacizumab-unresponsive epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. Laryngoscope 2018;128:2234-2236. https://doi.org/10.1002/lary.27129.
32. **ClinicalTrials.gov. U.S. National Library of Medicine.** Pazopanib for the treatment of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. Bethesda, Maryland: U.S. National Library of Medicine; 2019. Acceso 11 de enero de 2020. Disponible en https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03850730.
33. **Richer SL, Geisthoff UW, Livada N, Ward PD, Johnson L, Mainka A, et al.** The Young's procedure for severe epistaxis from hereditary hemorrhagic telangiectasia. Am J Rhinol Allergy 2012;26:401-404. https://doi.org/10.2500/ajra.2012.26.3809.