

Κληρονομική Αιμορραγική Τηλε-Αγγειεκτασία (ΚΑΤ) ή Συνδρομο των Osler-Weber - Rendu

Δήμητρα Χαΐνη¹

¹ Ειδικευόμενη Ακτινολογίας, Ακτινο-διαγνωστικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας ΑΓΙΟΣ ΠΑΝΤΕΛΕΗΜΩΝ

Περίληψη: Η Κληρονομική Αιμορραγική Τηλε-αγγειεκτασία (Νόσος των Osler-Weber-Rendu) αποτελεί κληρονομική διαταραχή ανάπτυξης του αγγειακού δικτύου, χαρακτηριζόμενη από βλεννοδερματικές τηλεαγγειεκτασίες και αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες σπλαγχνικών οργάνων. Ρινική επίσταξη και αιμορραγία από το γαστρεντερικό, οφείλονται σε τηλεαγγειεκτασίες του βλεννογόνου των αντίστοιχων οργάνων. Αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες των πνευμόνων οδηγούν σε συμπτώματα από το αναπνευστικό και σε παράδοξα εμβολικά επεισόδια του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος και του ήπατος. Αντίστοιχα επεισόδια του ήπατος οδηγούν σε καρδιακή ανεπάρκεια, του εγκεφάλου σε εγκεφαλική αιμορραγία και του Νωτιαίου Μυελού σε παράλυση. Η διάγνωση τίθεται βάσει των τεσσάρων κριτηρίων του Curaçao. Η απεικόνιση διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διάγνωση, παρακολούθηση και αντιμετώπιση της νόσου. Η αντιμετώπιση είναι συμπτωματική για τα επακόλουθα των τηλεαγγειεκτασιών και επεμβατική (εμβολισμός), από έμπειρο-εξειδικευμένο επεμβατικό ακτινολόγο, για τις αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες πνευμόνων και εγκεφάλου. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται σε εξειδικευμένα κέντρα εφ' όρου ζωής. Οι συγγενείς των ασθενών πρέπει να διερευνώνται για πιθανή ύπαρξη της νόσου.

Εισαγωγή

Η Κληρονομική Αιμορραγική Τηλε-αγγειεκτασία (ΚΑΤ) (νόσος των Osler-Weber-Rendu) αποτελεί μία πολυσυστηματική νόσο, προσβάλλουσα σειρά οργάνων. Αν και η νόσος μπορεί να εκδηλωθεί με καστροαφικά συμπτώματα, η διάγνωση δεν είναι πάντοτε ευχερής. Προϋποθέτει την κλινική υποψία, λόγω της ατυπίας και ενίοτε της αβληχρότητας ή και απουσίας συμπτωμάτων, απαιτεί δε την συνεργασιακή διερεύνηση από σειρά ειδικοτήτων. Η ακτινολογία μεταξύ αυτών έχει κεντρικό ρόλο.

Στο άρθρο αυτό ανασκοπείται η Κληρονομική Αιμορραγική Τηλε-Αγγειεκτασία βάσει της διεθνούς βιβλιογραφίας, ιδιαίτερα της πλέον πρόσφατης.

Ορισμός

Η ΚΑΤ χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζουσα επίσταση, τηλεαγγειεκτασίες, και αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες (ΑΦΔ) σπλαγχνικών οργάνων^{1,2}.

Η αρχική περιγραφή της οικογενούς επίστασης έγινε από τον Sutton το 1864³ και τον Babington το 1865⁴. Το όνομα νόσος των Osler-Weber-Rendu προήλθε από τα ονόματα των ερευνητών Henri Rendu⁵, William Osler⁶, και Frederick Parkes Weber⁷, οι οποίοι συνέβαλαν στη περιγραφή και την κατανόηση της νόσου.

Η ονομασία ΚΑΤ προτάθηκε από τον Hanes FM το 1909⁸.

Επιδημιολογία

Η επίπτωση της ΚΑΤ εκτιμάται σε 1 προς 5000 έως 1 προς 10000 άτομα, ανάλογα την γεωγραφική περιοχή⁹⁻¹¹.

Αιτιολογία

Αποτελεί κληρονομική διαταραχή ανάπτυξης του αγγειακού δικτύου, η οποία συνίσταται στην απουσία τριχοειδικού δικτύου στην περιοχή των βλαβών, με συνέπεια την άμεση σύνδεση μεταξύ αρτηρίας και φλέβας.

Οι μικρές βλάβες, μεγέθους νύγματος ή κεφαλής καρφίτσας, χρώματος ροζ έως ερυθρού, ονομάζονται *τηλεαγγειεκτασίες*. Οι μεγαλύτερες βλάβες, μεγαλύτερες από λίγα χιλιοστά και μερικές φορές διαμέτρου πολλών εκατοστών, ονομάζονται αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες¹².

Η ΚΑΤ κληρονομείται κατά τον αυτοσωματικό, επικρατούντα, χαρακτήρα. Μεταλλάξεις σε τουλάχιστον πέντε γονίδια εμπλέκονται στην παθογένεσή της. Εντούτοις, το 85% των περιπτώσεων προέρχεται από μεταλλάξεις δύο γονιδίων (*ENG- endoglin and ACVRL1/ALK1*). Οι πρωτεΐνες των γονιδίων αυτών επηρεάζουν την υπερ-οικογένεια

TGF-β, η οποία στέλνει σήματα στα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα. Οι αγγειακές διαταραχές της ΚΑΤ πιστεύεται ότι προκαλούνται από ανεπαρκή απάντηση σε αγγειογενετικά ερεθίσματα σε συγκεκριμένες θέσεις¹³.

Κλινική Εικόνα της ΚΑΤ

Η ΚΑΤ αποτελεί προοδευτικά εξελισσόμενη νόσο, χαρακτηριζόμενη από μεγάλο εύρος συμπτωμάτων, τα οποία παρουσιάζουν συσχέτιση με την ηλικία, με το προσβαλλόμενο όργανο, το είδος και την έκταση της προσβολής.

Τα συμπτώματα μπορούν να ταξινομηθούν σε εκείνα που οφείλονται στην ανάπτυξη των τηλεαγγειεκτασιών και στα συμπτώματα που σχετίζονται με τις αρτιοφλεβώδεις αναστομώσεις στα σπλαγχνικά όργανα.

Ι. Τηλεαγγειεκτασίες

Τηλεαγγειεκτασίες έχουν περιγραφεί στο 74% των ασθενών, οι μισοί από τους οποίους ήταν ηλικίας μικρότερης των 30 ετών¹⁴. Αναπτύσσονται στα χείλη, γλώσσα, δάκτυλα, δέρμα, και στο βλεννογόνο της ρινός, του στόματος, και του γαστρεντερικού¹². Ο αριθμός τους αυξάνεται με την ηλικία.

Επίσταση και αιμορραγία από το γαστρεντερικό αποτελούν τις σοβαρότερες εκδηλώσεις των τηλεαγγειεκτασιών.

Επίσταση

Οφείλεται σε τηλεαγγειεκτασίες του βλεννογόνου της ρινός. Νυκτερινή αυτόματη επίσταση αποτελεί την κλασική εκδήλωση της νόσου.

Η επίσταση αποτελεί τη συχνότερη και πρωϊμότερη εκδήλωση της νόσου. Μπορεί να εμφανισθεί κατά την νηπιακή ηλικία, με μέση ηλικία πρώτης εμφάνισης τα 10 έτη. Η συχνότητά της αυξάνεται με την ηλικία. Το 80–90% των ασθενών θα παρουσιάσει επίσταση κατά την ηλικία των 21 ετών, ενώ τελικά το 90%–96% των ασθενών αναπτύσσει υποτροπιάζουσα επίσταση^{14, 15, 16}.

Η συχνότητα και η βαρύτητα της επίστασης κυμαίνεται από περιστασιακά επεισόδια για πολλά χρόνια, μέχρι πολλά επεισόδια την ημέρα, και σε ορισμένες περιπτώσεις, με αιμοδυναμική διαταραχή λόγω οξείας απώλειας αίματος¹⁶.

Αιμορραγία από το Γαστρεντερικό Σύστημα

Αποτελεί το αρχικό σύμπτωμα σε ενήλικες ασθενείς, συνήθως άνω των 40 ετών. Μπορεί να εκδηλώνεται ως σιδηροπενική αναιμία. Όμως, με την αύξηση της ηλικίας παρουσιάζει επιδείνωση, και μπορεί να αναπτυχθεί οξεία γαστρεντερική αιμορραγία. Οι τηλεαγγειεκτασίες μπορεί να προσβάλουν ολόκληρο το γαστρεντερικό σύστημα, συχνότερα όμως τον στόμαχο, το δωδεκαδάκτυλο

και το αρχικό τμήμα του λεπτού εντέρου^{14, 17, 18}. Σπανιότερα, η αιμορραγία από το γαστρεντερικό μπορεί να σχετίζεται με ΑΦΔ και ανευρύσματα, που διαγιγνώσκονται με αγγειογραφικές μελέτες του γαστρεντερικού δένδρου.

Βλεννοδερματικές τηλεαγγειεκτασίες

Αναπτύσσονται στο 95% των ασθενών. Τυπικά εμφανίζονται μετά την παιδική ηλικία και αυξάνονται με την ηλικία (30% πριν τα 20 έτη, δύο τρίτα πριν τα 40 έτη).^{14, 15} Αν και το ποσοστό ατόμων με τηλεαγγειεκτασίες χεριών, προσώπου και στοματικής κοιλότητας είναι παρόμοιο με εκείνο της επίσταξης, η ηλικία εφόδου είναι γενικά 5–30 έτη αργότερα της επίσταξης^{14, 19}. Αιμορραγία μπορεί να συμβεί, αλλά σπανίως έχει κλινική σημασία. Το κύριο ενδιαφέρον των βλεννοδερματικών τηλεαγγειεκτασιών είναι κοσμητικό.

II. Αρτηριοφλεβώδεις αναστομώσεις σπλαγχνικών οργάνων

IIα. Πνευμονικές Αρτηριοφλεβώδεις Δυσπλασίες (ΠΑΦΔς)

Το 50% των ασθενών με ΚΑΤ παρουσιάζει ΠΑΦΔς^{20, 21, 22}. Από την άλλη πλευρά, το 80-90% των ασθενών με ΠΑΦΔ πάσχει από ΚΑΤ, ενώ όλα τα άτομα με πολλαπλές ΠΑΦΔς θα έχουν στη πραγματικότητα ΚΑΤ¹². Αν και είναι παρούσες από την παιδική ηλικία εκδηλώνονται συνήθως μετά την 3η δεκαετία της ζωής.

Δύο είναι τα παθοφυσιολογικά επακόλουθα της ΠΑΦΔ:

1. Διαφυγή φλεβικού αίματος από τα δεξιά προς τα αριστερά.
2. Κατάργηση της λειτουργίας φίλτρου του τριχοειδικού πλέγματος των κυψελίδων.

IIα1. Συμπτώματα από το Αναπνευστικό Σύστημα

Η διαφυγή φλεβικού, μη οξυγονομένου αίματος, αίματος από τα δεξιά προς τα αριστερά, οδηγεί σε υποξαιμία και τα επακόλουθά της. Ομως, τα συμπτώματα αναπτύσσονται, όταν το μέγεθος της φλεβικής διαφυγής υπερβεί το 20% του κλάσματος εξώθησης της καρδιάς²³.

Τα συμπτώματα της ΠΑΦΔ μπορεί να είναι:^{23, 24, 25, 26}

Δύσπνοια, ειδικά στη κόπωση, είναι το συχνότερο σύμπτωμα ασθενών με ΠΑΦΔ.

Πλατύπνοια (δύσπνοια στην όρθια θέση, που βελτιώνεται, όταν ο ασθενής τίθεται σε κατακεκλιμένη θέση) και **ορθο-υποξία** (μείωση O₂ στην όρθια θέση σε σχέση με την κατακεκλιμένη θέση).

Κυάνωση, πληκτροδακτυλία και αντιρροπιστική πολυκυτταραιμία δευτερογενώς στην υποξαιμία.

IIα2. Νευρολογικά επακόλουθα

Διαφυγή εμβόλων από θρόμβους, μικρο-οργανι-

σμούς ή και αέρα προς τη συστηματική κυκλοφορία, λόγω κατάργησης της λειτουργίας φίλτρου του τριχοειδικού πλέγματος, έχει ως συνέπεια παράδοξα εμβολικά επεισόδια (παροδικά ισχαιμικά επεισόδια, επιληψία) και αποστήματα στο ΚΝΣ^{23, 27, 28, 29}.

Αυξημένη επίπτωση ημικρανίας έχει επίσης περιγραφεί σε ασθενείς με ΠΑΦΔ³⁰. Η ημικρανία έχει επίσης συσχετισθεί με ενδοκαρδιακή διαφυγή από δεξιά προς τα αριστερά λόγω ανοικτού βοτάλειου πόρου.

IIα3. Αιμόπτυση και Αιμοθώρακας

Αιμορραγία, λόγω ρήξης εύθρυπτων αγγείων της ΠΑΦΔ, προς του βρόγχους και την υπεζωκοτική κοιλότητα, προκαλεί αιμόπτυση ή αιμοθώρακα. Θανατηφόρα αιμορραγία είναι σπάνια (< 8%) και σχετίζεται κυρίως με κύηση^{31, 32}.

Η διάγνωση της ΠΑΦΔ γίνεται με απεικονιστικές εξετάσεις και κυρίως την υπολογιστική τομογραφία θώρακα³³. Η Μαγνητική Αγγειογραφία είναι χρήσιμη για διερεύνηση νέων σε ηλικία σθενών για αποφυγή έκθεσης σε ακτινοβολία³⁴. Η αγγειογραφία πνευμόνων είναι απαραίτητη για την διερεύνηση της αγγειο-αρχιτεκτονικής της δυσπλασίας ενόψει εμβολισμού.

Η αντιμετώπιση περιλαμβάνει εμβολισμό της προσαγωγού αρτηρίας της ΠΑΦΔ από έμπειρο επεμβατικό ακτινολόγο³⁵.

IIβ. Αρτηριοφλεβώδεις Αναστομώσεις Ηπατος (μία «μη μου άπτου» βλάβη για τους επεμβατικούς ιατρούς)

Συστηματικός έλεγχος ασθενών με ΚΑΤ με την χρήση CT έδειξε αγγειακές διαταραχές ήπατος στο 74%³⁶ και 41% σε έλεγχο με τη χρήση υπερήχου³⁷.

Οι δυσπλασίες του ήπατος μπορεί να είναι εστιακές, όπως ηπατική αρτηρία σε ηπατική φλέβα ή διάχυτες^{38, 39}. Σιωπηρές ηπατικές ΑΦΔς απαντώνται σε περισσότερους από το ένα τρίτο των ασθενών^{36, 38, 39, 40, 41}. Οι ηπατικές αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες μπορεί να εκδηλωθούν ως υψηλής εξώθησης καρδιακή ανεπάρκεια, πυλαία υπέρταση ή χολική νόσος⁴².

Η διάγνωση τίθεται με υπολογιστική τομογραφία, MRI, υπερηχογράφημα Doppler ή αγγειογραφία⁴³. Ένα σοβαρό διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα είναι η εστιακή οζώδης υπερπλασία, η οποία απαντά στην ΚΑΤ σε συχνότητα μεγαλύτερη από τον γενικό πληθυσμό⁴⁴. Η ακτινολογική απεικόνιση της οζώδους υπερπλασίας μπορεί να θέσει υποψία για όγκο ήπατος. Εντούτοις, η βιοψία διά βελόνης του ήπατος αντενδείκνυται σε ΚΑΤ λόγω του κινδύνου αιμορραγίας. Η αναγνώριση ότι η εστιακή υπερπλασία είναι σε πολύ μεγαλύτερο βαθμό απ'ότι σε πιθανολογούμενο καρκίνο μπορεί να βοηθήσει στην αντιμετώπιση.

IIγ. Αρτηριοφλεβώδεις Δυσπλασίες Εγκεφάλου

Το 10% των περιπτώσεων παρουσιάζει ΑΦΔ του εγκε-

φάλου^{25, 45, 46, 47, 48}.

Συνήθως είναι πολλαπλές και σιωπηρές⁵⁰. Μπορεί να προκαλέσουν κεφαλαλγία, σπασμούς, ισχαιμία, ή αιμορραγία⁵¹. Ενδοκράνια αιμορραγία δευτερογενής σε εγκεφαλική ΑΦΔ έχει περιγραφεί ως αρχικό σύμπτωμα της ΚΑΤ σε νήπια και παιδιά⁵². Η MRI εγκεφάλου είναι η πλέον ευαίσθητη εξέταση για τη διάγνωση.

Οι ΑΦΔς του Νωτιαίου Μυελού είναι λιγότερο συχνές από τις ΑΦΔς του εγκεφάλου και συνήθως εμφανίζονται με παράλυση και/ή άλγος στη ράχη. Οι περισσότερες διαγιγνώσκονται και αντιμετωπίζονται την πρώτη δεκαετία της ζωής¹³.

III. Επιπλοκές ΚΑΤ

IIIα. Πνευμονική Υπέρταση

Η ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης αποτελεί μία επιπλέον εκδήλωση αγγειακής αιτιολογίας της ΚΑΤ. Η ανάπτυξή της σχετίζεται με πολλούς και διαφορετικούς παράγοντες, όπως αύξηση της καρδιακής εξώθησης, λόγω συστηματικής αρτηριοφλεβικής διαφυγής στο ήπαρ²⁴.

IIIβ. Φλεβική Φλεβοθρόμβωση

Οι ασθενείς με ΚΑΤ έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης φλεβικής θρόμβωσης. Η αντιμετώπιση της αποτελεί πρόβλημα, λόγω της αντένδειξης χρήσης αντιπηκτικών σε ασθενείς με ΚΑΤ⁵³.

Διάγνωση της ΚΑΤ:

Η κλινική διάγνωση της ΚΑΤ βασίζεται στην παρουσία πολλαπλών ΑΦΔ και/ή τηλεαγγειεκτασιών στις χαρακτηριστικές θέσεις¹¹. Η βάση για τη διάγνωση της ΚΑΤ είναι τα κριτήρια Curaçao, τα οποία αντιπροσωπεύουν διεθνή θέση ομοφωνίας και δημοσιεύθηκαν το 2000⁵⁴.

Τα κριτήρια αυτά είναι:

- (1) **Επίσταση:** αυτόματη και υποτροπιάζουσα.
- (2) **Τηλεαγγειεκτασίες:** πολλαπλές στις χαρακτηριστικές θέσεις, (χείλη, στοματική κοιλότητα, δάκτυλα, μύτη).
- (3) **Σπλαγχνικές Βλάβες,** Τηλεαγγειεκτασία γαστρεντερικού (με ή χωρίς αιμορραγία), Αρτηριοφλεβώδεις Δυσπλασίες πνευμόνων, ήπατος, εγκεφάλου, νωτιαίου μυελού
- (4) **Οικογενειακό Ιστορικό:** Διάγνωση ΚΑΤ σε ένα συγγενή πρώτου βαθμού με βάση τα ως άνω κριτήρια. Βάσει των κριτηρίων αυτών η διάγνωση της ΚΑΤ είναι:
 - Οριστική,** εάν τρία από τα κριτήρια είναι παρόντα.
 - Πιθανή,** εάν δύο από τα κριτήρια είναι παρόντα.
 - Μη πιθανή,** εάν ένα μόνο ή κανένα κριτήριο είναι παρόν.

Αντιμετώπιση

Η αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της ΚΑΤ (επίσταση, γαστρεντερική αιμορραγία, αναίμια κλπ) είναι ίδια με την αντιμετώπιση τους και όταν δεν υπάρχει ΚΑΤ.

Η διάγνωση και αντιμετώπιση των αρτηριοφλεβωδών δυσπλασιών πνευμόνων και εγκεφάλου πρέπει να γίνεται πριν την ανάπτυξη συμπτωμάτων, τα οποία μπορεί να είναι καταστροφικά.

Η αντιμετώπιση της ΠΑΦΔ έγκειται στον εμβολισμό του κλάδου της πνευμονικής αρτηρίας, που αιματώνει την αγγειακή δυσπλασία, από έμπειρο επεμβατικό ακτινολόγο.

Ο εμβολισμός αποτελεί θεραπευτική επιλογή και στην αντιμετώπιση των αρτηριοφλεβωδών δυσπλασιών του εγκεφάλου.

Διεθνείς Οδηγίες για την αντιμετώπιση της ΚΑΤ δημοσιεύθηκαν το 2011⁵⁵. Εντούτοις, είναι βασισμένες κυρίως σε γνώμες ειδικών και όχι σε μελέτες.

Παρακολούθηση

Ο ασθενής με ΚΑΤ πρέπει να παρακολουθείται από εξειδικευμένο Κέντρο, εφ'όρου ζωής, βάσει Πρωτοκόλλου Παρακολούθησης.

Έλεγχος Οικογένειας

Επί διαγνώσεως ΚΑΤ, πρέπει να ακολουθεί γονιδιακός έλεγχος των συγγενών πρώτου βαθμού.

Ιδιαίτερη βαρύτητα πρέπει να δίνεται στον έλεγχο των συγγενών για τυχόν παρουσία ΠΑΦΔ, λόγω της υψηλής οικογενούς επίπτωσης (>35%).

Πρόγνωση

Αυξημένο κίνδυνο σοβαρής νοσηρότητας και θανάτου αντιμετωπίζουν:

Οι γυναίκες με ΚΑΤ και κύηση, λόγω πνευμονικής ή εγκεφαλικής αιμορραγίας ή θρομβωτικών φαινομένων.

Νεότεροι σε ηλικία ασθενείς λόγω των επιπλοκών των ΑΦΔ των σπλάγχων, πνευμονικής εμβολής, εγκεφαλικής αιμορραγίας και φλεβικής θρομβοεμβολής.

Summary

Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia or Osler - Weber - Rendu Syndrome

Dimitra Haini

Resident on Radiology, Radiology Dpt, General Hospital of Nikea-Piraeus, Greece

Abstract

Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome) is an inherited abnormality of vascular development, characterized by telangiectasias of the skin and mucosal surfaces and arteriovenous malformations of different organs. The symptoms are correlated to the age with different age onset; Usually, their first presence is early in life and they are worsening with age. Epistaxis and gastrointestinal bleeding are due to telangiectasias. Arteriovenous malformations (AVMs), depending on the affected organ, may lead to respiratory symptoms and paradoxical embolic events of CNS (Pulmonary AVMs), high output heart failure (Hepatic AVMs), cerebral haemorrhage (Brain AVMs), paralysis (Spinal AVMs). Diagnosis is based on the four Curaçao criteria. Imaging has a central role in diagnosis, follow-up and management of this syndrome. The management is conservative for epistaxis and gastrointestinal bleeding, and invasive for pulmonary and cerebral arteriovenous malformations (embolization by a specialized intensive radiologist). The patients should be under follow-up for life by specialized centers. The relatives should be examined for possible presence of the disease.

Βιβλιογραφία

1. Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, et al; HHT Foundation International - Guidelines Working Group. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet.* 2011;48(2):73-87.
2. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet.* 2000;91(1):66-67.
3. Sutton HG. Epistaxis as an indication of impaired nutrition, and of degeneration of the vascular system. *Med Mirror* 1864;769-781.
4. Babington BG. Hereditary epistaxis. *Lancet* 1865;2:362-353.
5. Rendu HJLM. Epistaxis repetees chez un sujet porteur de petits angiomes cutanes et muquex. *Bull Mem Soc Med Hop Paris.* 1896;13:731.
6. Osler W. On a family form of recurring epistaxis, associated with multiple telangiectases of the skin and mucosa membranes. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1901;12:333-337.
7. Parkes Weber F. Multiple hereditary developmental angiomata (telangiectasia) of the skin and mucous membranes associated with recurring hemorrhages. *Lancet.* 1907;170(4377):160-162.
8. Hanes FM. Multiple hereditary telangiectases causing hemorrhage (hereditary hemorrhagic telangiectasia). *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital.* 1909; 20:63
9. Dakeishi M, Shioya T, Wada Y, et al. Genetic epidemiology of hereditary hemorrhagic telangiectasia in a local community in the northern part of Japan. *Hum Mutat.* 2002;19(2):140-148.
10. Kjeldsen AD, Vase P, Green A. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a population-based study of prevalence and mortality in Danish patients. *J Intern Med.* 1999;245(1):31-39.
11. Marchuk DA, Guttmacher AE, Penner JA, Ganguly P. Report on the workshop on hereditary hemorrhagic telangiectasia, July 10-11, 1997. *Am J Med Genet* 1998;76:269-273.
12. Jamie McDonald, Pinar Bayrak-Toydemir and Reed E Pyeritz. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: An overview of diagnosis, management, and pathogenesis. *Genetics in Medicine* (2011) 13, 607-616.
13. Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev.* 2010;24(6):203
14. Plauchu H, de Chadarévian JP, Bideau A, Robert JM. Age-related clinical profile of hereditary hemorrhagic telangiectasia in an epidemiologically recruited population. *Am J Med Genet.* 1989 Mar;32(3):291-7.
15. Berg J, Porteous M, Reinhardt D, Gallione C, Holloway S, Umasunthar T, Lux A, McKinnon W, Marchuk D, Guttmacher A. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a questionnaire based study to delineate the different phenotypes caused by endoglin and ALK1 mutations. *J Med Genet.* 2003 Aug;40(8):585-90.
16. Hoag JB, Terry P, Mitchell S, Reh D, Merlo CA. An epistaxis severity score for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope.* 2010 Apr;120(4):838-43.
17. Kjeldsen AD, Kjeldsen J. Gastrointestinal bleeding in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Gastroenterol* 2000;95:415-8
18. Longacre AV, Gross CP, Gallitelli M, Henderson KJ, White RI Jr, Proctor DD. Diagnosis and management of gastrointestinal bleeding in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Gastroenterol* 2003;98:59-65.
19. Porteous ME, Burn J, Proctor SJ. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a clinical analysis. *J Med Genet.* 1992 Aug;29(8):527-30.
20. Haitjema T, Disch F, Overtoom TT, Westermann CJ, Lammers JW. Screening family members of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Med.* 1995 Nov;99(5):519-24.
21. Cottin V, Plauchu H, Bayle JY, Barthelet M, Revel D, Cordier JF. Pulmonary arteriovenous malformations in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004 May 1;169(9):994-1000.
22. Van Gent MW, Post MC, Snijder RJ, Westermann CJ,

- Plokker HW, Mager JJ. Real prevalence of pulmonary right-to-left shunt according to genotype in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia: a trans-thoracic contrast echocardiography study. *Chest*. 2010 Oct;138(4):833-9. doi: 10.1378/chest.09-1849.
23. Gossage J R, Kanj G. Pulmonary arteriovenous malformations. A state of the art review. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(2):643-661.
 24. Cottin V, Dupuis-Girod S, Lesca G, Cordier JF. Pulmonary vascular manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia (rendu-osler disease). *Respiration* 2007;74:361-378.
 25. Kjeldsen AD, Oxhøj H, Andersen PE, Green A, Vase P. Prevalence of pulmonary arteriovenous malformations (PAVMs) and occurrence of neurological symptoms in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT). *J Intern Med* 2000;248:255-262.
 26. Shovlin CL, Letarte M. Hereditary haemorrhagic telangiectasia and pulmonary arteriovenous malformations: issues in clinical management and review of pathogenic mechanisms. *Thorax* 1999;54:714-729.
 27. White R I, Jr, Lynch-Nyhan A, Terry P, et al. Pulmonary arteriovenous malformations: techniques and long-term outcome of embolotherapy. *Radiology*. 1988;169(3):663-669.
 28. White R I, Jr, Pollak J S, Wirth J A. Pulmonary arteriovenous malformations: diagnosis and transcatheter embolotherapy. *J Vasc Interv Radiol*. 1996;7(6):787-804.
 29. Shovlin CL, Jackson JE, Bamford KB, Jenkins IH, Benjamin AR, Ramadan H, Kulinskaya E. Primary determinants of ischaemic stroke/brain abscess risks are independent of severity of pulmonary arteriovenous malformations in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Thorax*. 2008 Mar;63(3):259-66.
 30. Post MC, Letteboer TG, Mager JJ, Plokker TH, Kelder JC, Westermann CJ. A pulmonary right-to-left shunt in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia is associated with an increased prevalence of migraine. *Chest*. 2005 Oct;128(4):2485-9.
 31. Shovlin CL, Sodhi V, McCarthy A, Lasjaunias P, Jackson JE, Sheppard MN. Estimates of maternal risks of pregnancy for women with hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): suggested approach for obstetric services. *BJOG* 2008;115:1108-1115.
 32. Swanson K L, Prakash U BS, Stanson A W. Pulmonary arteriovenous fistulas: Mayo Clinic experience, 1982-1997. *Mayo Clin Proc*. 1999;74(7):671-680.
 33. Nawaz A, Litt H I, Stavropoulos S W, et al. Digital subtraction pulmonary arteriography versus multidetector CT in the detection of pulmonary arteriovenous malformations. *J Vasc Interv Radiol*. 2008;19(11):1582-1588.
 34. Khalil A, Farres M T, Mangiapan G, Tassart M, Bigot J-M, Carette M-F. Pulmonary arteriovenous malformations. *Chest*. 2000;117(5):1399-1403.
 35. Scott O. Trerotola¹ and Reed E. Pyeritz² Review. PAVM Embolization: An Update. *American Journal of Roentgenology*. 2010;195: 837-845.
 36. Ianora AA, Memeo M, Sabba C, Cirulli A, Rotondo A, Angelelli G. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: multi-detector row helical CT assessment of hepatic involvement. *Radiology* 2004;230:250-259
 37. Buscarini E, Danesino C, Olivieri C, et al. Doppler ultrasonographic grading of hepatic vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia—results of extensive screening. *Ultraschall Med* 2004;25:348-355.
 38. Piantanida M, Buscarini E, Dellavecchia C, Minelli A, Rossi A, Buscarini L, Danesino C. Hereditary haemorrhagic telangiectasia with extensive liver involvement is not caused by either HHT1 or HHT2. *J Med Genet*. 1996 Jun;33(6):441-3.
 39. McDonald JE, Miller FJ, Hallam SE, Nelson L, Marchuk DA, Ward KJ. Clinical manifestations in a large hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) type 2 kindred. *Am J Med Genet*. 2000 Aug 14;93(4):320-7.
 40. Buscarini E, Danesino C, Plauchu H, de Fazio C, Olivieri C, Brambilla G, Menozzi F, Reduzzi L, Blotta P, Gazzaniga P, Pagella F, Grosso M, Pongiglione G, Cappiello J, Zambelli A. High prevalence of hepatic focal nodular hyperplasia in subjects with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Ultrasound Med Biol*. 2004 Sep;30(9):1089-97.
 41. Buonamico P, Suppressa P, Lenato GM, Pasculli G, D'Ovidio F, Memeo M, Scardapane A, Sabbà C. Liver involvement in a large cohort of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia: echo-color-Doppler vs multislice computed tomography study. *J Hepatol*. 2008 May;48(5):811-20.
 42. Garcia-Tsao G, Korzenik JR, Young L, et al. Liver disease in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2000;343:931-936.
 43. Buscarini E, Buscarini L, Civardi G, Arruzzoli S, Bossalini G, Piantanida M. Hepatic vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: imaging findings. *AJR Am J Roentgenol*. 1994 Nov;163(5):1105-10.
 44. Buscarini E, Danesino C, Plauchu H, et al. High prevalence of hepatic focal nodular hyperplasia in subjects with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Ultrasound Med Biol* 2004;30:1089-1097.
 45. Román G, Fisher M, Perl DP, Poser CM. Neurological manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber disease): report of 2 cases and review of the literature. *Ann Neurol*. 1978 Aug;4(2):130-44.
 46. Haitjema T, Disch F, Overtoom TT, Westermann CJ, Lammers JW. Screening family members of patients

- with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Med.* 1995 Nov;99(5):519-24.
47. Fulbright RK, Chaloupka JC, Putman CM, Sze GK, Merriam MM, Lee GK, Fayad PB, Awad IA, White RI Jr. MR of hereditary hemorrhagic telangiectasia: prevalence and spectrum of cerebrovascular malformations. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1998 Mar;19(3):477-84.
48. Bayrak-Toydemir P, Mao R, Lewin S, McDonald J. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: an overview of diagnostic and management in the molecular era for clinicians. *Genet Med* 2004;6:175–191.
49. Kjeldsen AD, Oxhøj H, Andersen PE, Green A, Vase P. Prevalence of pulmonary arteriovenous malformations (PAVMs) and occurrence of neurological symptoms in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT). *J Intern Med* 2000;248:255–262.
50. Bharatha A, Faughnan ME, Kim H, Pourmohamad T, Krings T, Bayrak-Toydemir P, Pawlikowska L, McCulloch CE, Lawton MT, Dowd CF, Young WL, Terbrugge KG. Brain arteriovenous malformation multiplicity predicts the diagnosis of hereditary hemorrhagic telangiectasia: quantitative assessment. *Stroke.* 2012 Jan;43(1):72-8.
51. Maher CO, Piepgras DG, Brown RD Jr, Friedman JA, Pollock BE. Cerebrovascular manifestations in 321 cases of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Stroke.* 2001 Apr;32(4):877-82.
52. Morgan T, McDonald J, Anderson C, et al. Intracranial hemorrhage in infants and children with hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome). *Pediatrics* 2002;109:E12.
53. Devlin HL, Hosman AE, Shovlin CL. Antiplatelet and anticoagulant agents in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med.* 2013 Feb 28;368(9):876-8.
54. Shovlin C L, Guttmacher A E, Buscarini E, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome) *Am J Med Genet.* 2000;91(1):66–67.
55. Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, Geisthoff UW, McDonald J, Proctor DD, Spears J, Brown DH, Buscarini E, Chesnutt MS, Cottin V, Ganguly A, Gossage JR, Guttmacher AE, Hyland RH, Kennedy SJ, Korzenik J, Mager JJ, Ozanne AP, Piccirillo JF, Picus D, Plauchu H, Porteous ME, Pyeritz RE, Ross DA, Sabba C, Swanson K, Terry P, Wallace MC, Westermann CJ, White RI, Young LH, Zarabaitia R; HHT Foundation International - Guidelines Working Group. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet.* 2011 Feb;48(2):73-87.