



Malformaciones arteriovenosas pulmonares asintomáticas en una mujer con síndrome de Osler-Weber-Rendu y anemia severa

Asymptomatic pulmonary arteriovenous malformations in a woman with Osler-Weber-Rendu syndrome and severe anemia.

Javier Enrique Fajardo-Rivero,¹ Diego Alejandro Rangel-Rivera,² Diego Felipe Sarmiento-Villamizar,³ Julián Ricardo Zapata-Rozo,⁴ Laura Daniela Sierra-Bossa⁴

Resumen

ANTECEDENTES: El síndrome Osler-Weber-Rendu o telangiectasia hemorrágica hereditaria es un trastorno familiar autosómico dominante con dos formas diferentes, determinado por los genes implicados (HHT1 o HHT2), que son reguladores de la angiogénesis. Se distingue por epistaxis, telangiectasias en la mucosa oral, labios y yemas de los dedos y por malformaciones arteriovenosas que predisponen a fenómenos embólicos y hemorrágicos potencialmente mortales cuando hay afectación pulmonar, hepática o cerebral. Otros hallazgos son hemorragia gastrointestinal y anemia ferropénica.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 58 años de edad, testigo de Jehová, que consultó por astenia, adinamia e hiporexia progresiva con palidez palmoplantar asociada con lipotimia. Refirió epistaxis espontánea con antecedente familiar, tenía antecedente de anemia sin estudios. Se encontraron telangiectasias en la lengua y los miembros superiores e inferiores y anemia microcítica hipocrómica arregenerativa con perfil que confirmó ferropenia; la radiografía de tórax reveló lesiones pulmonares catalogadas a partir de tomografía de tórax con contraste como malformaciones arteriovenosas, que eran asintomáticas y sin complicaciones.

CONCLUSIONES: En algunos casos no se detectan las malformaciones arteriovenosas viscerales antes de que aparezcan complicaciones, lo que implica disminución de la calidad y expectativa de vida de los pacientes. Los hallazgos clínicos en la paciente concuerdan con los reportados en la bibliografía, incluida la epistaxis como el síntoma más común.

PALABRAS CLAVE: Síndrome Osler-Weber-Rendu; telangiectasia; malformaciones arteriovenosas hemorrágicas hereditarias; anemia; deficiencia de hierro.

Abstract

BACKGROUND: Weber-Osler-Rendu syndrome or hereditary hemorrhagic telangiectasia is an autosomal dominant family disorder with two different forms, these are determined by the genes involved (HHT1 or HHT2), which are regulators of angiogenesis. It is characterized by epistaxis, telangiectasias in the oral mucosa, lips and fingertips, and by arteriovenous malformations predisposing to embolic and hemorrhagic phenomena, potentially fatal when there is pulmonary, hepatic or cerebral involvement; other findings are gastrointestinal hemorrhage and iron deficiency anemia.

CLINICAL CASE: A 58-year-old female patient, Jehovah's witness, who consulted for asthenia, adynamia and progressive hyporexia with palmoplantar pallor associated with lipothymia. She reported spontaneous epistaxis with a family history. She had history of anemia without studies, there were telangiectasias in her tongue and

¹ Internista y neumólogo, Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Santander. Profesor de cátedra, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

² Médico y cirujano. Residente de II año de Medicina Interna. Profesor de cátedra, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

³ Médico y cirujano, Servicio de Neumología, Universidad Industrial de Santander, Hospital Universitario de Santander, Bucaramanga, Colombia.

⁴ Estudiante de Medicina. Centro de Formación Científica en Neurociencias y Salud Mental, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

Recibido: 29 de junio 2019

Aceptado: 10 de enero 2020

Correspondencia

Julián Zapata
jrrozoz@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Fajardo-Rivero JE, Rangel-Rivera DA, Sarmiento-Villamizar DF, Zapata-Rozo JR, et al. Malformaciones arteriovenosas pulmonares asintomáticas en una mujer con síndrome de Osler-Weber-Rendu y anemia severa. Med Int Méx. 2021; 37 (1): 128-134. <https://doi.org/10.24245/mim.v37i1.3322>



upper and lower limbs. Hypochromic microcytic anemia with regenerative profile that confirmed iron deficiency was found; through the chest radiographs lung lesions were observed and they were later cataloged, by using contrast-enhanced chest scans, as arteriovenous malformations, which were asymptomatic and did not present complications.

CONCLUSIONS: In some cases, visceral arteriovenous malformations are not detected before complications appear, which implies a decrease in the quality and life expectancy of the patients. The clinical findings in the patient agreed with those reported in the literature, including epistaxis as the most common symptom.

KEYWORDS: Weber-Osler-Rendu syndrome; Telangiectasia; Hereditary hemorrhagic arteriovenous malformations; Anemia; Iron-deficiency.

ANTECEDENTES

El síndrome de Osler-Weber-Rendu, también conocido como telangiectasia hemorrágica hereditaria, es un trastorno familiar autosómico dominante,¹ caracterizado por telangiectasias y malformaciones arteriovenosas que predisponen a la comunicación arteriovenosa, fenómenos embólicos, a hemorragia y a anemia severa.²

Su prevalencia es de un caso por cada 8000 individuos. En su patogénesis están implicados dos genes, HHT1 y HHT2, que determinan dos formas diferentes de enfermedad. La variante HHT1 surge por mutaciones en el gen endoglin, mientras que HHT2 es causado por mutaciones en el gen ALK1.³ Estos genes son reguladores positivos durante las fases de activación y resolución de la angiogénesis, participan en el desarrollo de células vasculares del músculo liso y la comunicación entre el endotelio y la mesénquima. Otro gen implicado en su origen es el Smad4. Los pacientes con mutación de este gen tienen un síndrome de traslape de síndrome de Osler-Weber-Rendu con la poliposis juvenil y tienen riesgo elevado de cáncer colorrectal.⁴

En cuanto a su clínica, 90% de los casos manifiestan síntomas y de éstos 70% los manifiesta

entre los 16 y los 40 años.⁵ El síntoma más común y temprano es la epistaxis recurrente espontánea, ocurre en más de 90% de los casos. El signo más frecuente lo representan las telangiectasias mucocutáneas. Ocurren en aproximadamente 75% de los individuos y se observan principalmente en la adolescencia. A medida que aumenta la edad pueden ir incrementando su tamaño y cantidad. Los labios, la lengua, la mucosa oral, los dedos y el lecho ungueal son los sitios más comunes de afectación.²

Se comunica el caso de una paciente con diagnóstico de síndrome de Osler-Weber-Rendu que acudió al servicio de urgencias por un cuadro de anemia severa. Se realizó una revisión de malformaciones arteriovenosas pulmonares en síndrome de Osler-Weber-Rendu.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 58 años de edad que ingresó por cuadro clínico de nueve meses de evolución que consistía en astenia, adinamia e hiporexia de carácter progresivo con palidez palmoplantar asociado con lipotimia una vez por mes, no relacionada con alguna actividad en particular. En la revisión por sistemas, la paciente manifestó episodios de epistaxis espontáneas con

frecuencia de una vez por mes desde los 40 años, que habían aumentado desde hacía 12 meses a una frecuencia de 2-3 veces por semana, de duración estimada de 20 minutos con respuesta a compresión local.

Como antecedente patológico se encontró un síndrome anémico sin estudios previos con autoadministración ocasional de eritropoyetina. Tenía antecedente familiar de epistaxis en el padre, tía materna, abuelo paterno y dos hermanos. Al ingreso al servicio de urgencias, se encontró afebril, con presión arterial de 115/80 mmHg, frecuencia cardíaca de 92 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 18 por minuto. Al examen físico se destacó palidez mucocutánea generalizada, costras hemorrágicas en el vestíbulo nasal derecho, telangiectasias en la lengua (**Figura 1**) y en las extremidades superiores e inferiores.



Figura 1. Telangiectasias en la mucosa lingual. Palidez mucocutánea asociada con telangiectasias en la punta de la lengua.

Se realizaron estudios iniciales que destacaron anemia severa microcítica (hemoglobina: 5.0; VCM: 60.0 fL) con trombocitosis (plaquetas: 593,000 células/mm³) y perfil compatible con ferropenia (ferritina: 5.0 ng/mL). La función hepática, renal, tiroidea y los electrolitos eran normales. Como parte del estudio integral, se realizó radiografía de tórax que evidenció dos lesiones radioopacas de densidad homogénea y bordes regulares (**Figura 2**), por lo que se solicitó una tomografía de tórax con contraste para mejor caracterización (**Figura 3**), catalogándose finalmente como malformaciones arteriovenosas pulmonares. Teniendo en cuenta las telangiectasias, las malformaciones arteriovenosas pulmonares, el



Figura 2. Radiografía de tórax en proyección PA. Se observan dos lesiones. Imágenes nodulares de aspecto homogéneo, con bordes regulares sin enfermedad parenquimatosa adicional asociada. La primera localizada en la región paracardiaca derecha, la segunda en el lóbulo medio parahiliar. Esta última muestra aumento de opacidad en su sector central (calcificación o un vaso sanguíneo).

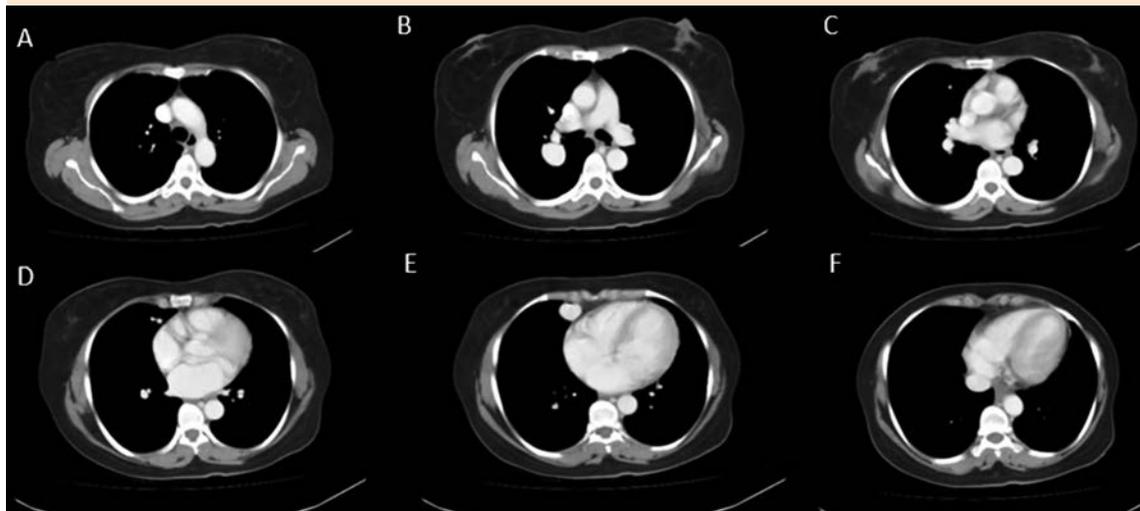


Figura 3. Tomografía de tórax con contraste, cortes transversales. Lesión de aspecto vascular localizado en el segmento posterior del lóbulo superior de 23 x 28 mm.

antecedente familiar de epistaxis de repetición y epistaxis de repetición, se estableció el diagnóstico de síndrome de Osler-Weber-Rendu de acuerdo con los criterios de Curazao.

En cuanto a las malformaciones arteriovenosas pulmonares, los vasos aferentes de las dos lesiones descritas tenían diámetro mayor de 2 mm, por lo que se indicó la realización de embolización selectiva por arteriografía, pero frente a un cuadro de anemia severa, no aceptación de transfusión de glóbulos rojos por motivos religiosos (paciente testigo de Jehová) y riesgo de hemorragia durante el procedimiento, éste fue indicado posterior a la optimización de las concentraciones de hemoglobina.

Se planteó la realización de colonoscopia, pero por las mismas razones de diferimiento de embolización, se pospuso el procedimiento. Teniendo en cuenta la posibilidad de hemorragia en el tubo gastrointestinal bajo, se inició terapia de hierro parenteral en forma de sal de sacarato

para corregir la anemia. Ante la buena tolerancia a esta medicación, se dio egreso hospitalario para continuar terapia oral con 600 mg/semana, con controles por el servicio de Hematología, Neumología y Gastroenterología.

DISCUSIÓN

El diagnóstico del síndrome de Osler-Weber-Rendu requiere la existencia de tres de cuatro criterios clínicos relevantes como mínimo, denominados de Curazao⁶ (**Cuadro 1**), de los que la paciente de este caso tenía tres.

Las malformaciones arteriovenosas pulmonares son comunicaciones directas anormales entre arterias y venas pulmonares.⁷ Aproximadamente 80 a 90% de éstas corresponden al síndrome de Osler-Weber-Rendu, aunque solo 15 a 35% de los pacientes con ese síndrome tienen malformaciones arteriovenosas pulmonares.⁸ Por lo general, son múltiples, bilaterales y se ubican en los lóbulos inferiores posteriores.⁹

Cuadro 1. Criterios de Curazao

Criterios de Curazao	Descripción
Epistaxis	Espontánea y recurrente
Telangiectasias	Múltiples en regiones características: labios, cavidad bucal, dedos, nariz
Lesiones viscerales	Malformaciones arteriovenosas pulmonares, hepáticas, cerebrales
Antecedente familiar positivo	Pariente de primer grado con síndrome de Osler-Weber-Rendu

Información tomada de la referencia 7.

Las malformaciones arteriovenosas pulmonares consisten en tres componentes anatómicos diferentes: una o más arterias de alimentación, un saco aneurismático y uno o más drenajes venosos. Aproximadamente en 80% de los casos son simples, caracterizadas por tener una o más arterias de alimentación que se origina de una arteria pulmonar segmentaria. Mientras que las malformaciones arteriovenosas pulmonares complejas tienen múltiples arterias que se originan de varias arterias segmentarias.¹⁰ Se han clasificado patrones de las malformaciones arteriovenosas pulmonares en:¹¹

- Forma subsegmental difusa: afectación de cada arteria subsegmental de al menos un lóbulo.
- Forma segmentaria difusa: afectación de cada arteria segmentaria de al menos un lóbulo.
- Forma difusa mixta segmentaria-subsegmental: combinación de afectación subsegmental y segmentarias de al menos un lóbulo.

En relación con ello, los síntomas como hipoxemia, hemoptisis y neurológicos son más frecuentes correlacionados con patrones difusos.¹² La complicación más frecuente es la ruptura que cuando ocurre se exacerban los síntomas y hay riesgo de embolismo gaseoso. Durante el embarazo podría favorecerse su aparición debido a las alteraciones en el tono

vascular relacionado con los cambios de las concentraciones séricas de estrógeno y progesterona.¹³ Otras complicaciones son: enfermedad cerebrovascular, abscesos cerebrales, hemotórax e hipertensión pulmonar inducida por hipoxemia crónica y alto flujo sanguíneo debido a cortocircuitos intrahepáticos.¹⁴ La prevalencia de estas últimas suele ser mayor de 10%.¹⁵

Para el diagnóstico de malformaciones arteriovenosas pulmonares la ecocardiografía transtorácica contrastada (sensibilidad > 97% y valor predictivo negativo de 99%)¹⁶ y la tomografía axial computada (TAC) de tórax son herramientas fundamentales para el cribado y la evaluación.¹⁷ La radiografía de tórax es una herramienta rápida y fácil usada como primera línea para detección, aunque tiene baja sensibilidad, particularmente para la detección de malformaciones arteriovenosas pulmonares de diámetro pequeño.¹⁸ La TAC es la herramienta patrón de referencia para el diagnóstico, por facilidad, alta resolución anatómica, localización precisa y utilidad en planificación y seguimiento de la embolización percutánea.¹⁹

Hasta el decenio de 1970, la cirugía fue el tratamiento de referencia, incluyendo neumonectomía, lobectomía, segmentectomía, resección en cuña o ligadura vascular.²⁰ Otra medida ha sido el trasplante pulmonar, realizado en formas difusas asociadas con insuficiencia respiratoria.²¹



La emboloterapia percutánea guiada por estudios de imagen es hoy la opción terapéutica ideal en la mayoría de los casos, con lo que se evita la exposición a una cirugía mayor, los efectos de la anestesia general y la pérdida funcional del parénquima pulmonar. El objetivo de ésta es ocluir todas las arterias alimenticias de las malformaciones arteriovenosas pulmonares mediante cateterización selectiva por medio del uso de un sistema coaxial, a través de la vía percutánea femoral.¹⁴ La técnica utilizada con más frecuencia es la de anclaje²² y generalmente está indicada cuando el diámetro de la arteria alimenticia es mayor o igual a 3 mm.²²

Entre los dispositivos embólicos disponibles están: bobinas de acero con finas, bobinas de platino con fibras Nester, fibras microespirales, bobinas hidrofílicas, tapón de nitinol autoexpandible;²³ no hay diferencias significativas en resultados según el dispositivo que se utilice.²⁴ En 83% de los casos la embolización transcáteter es eficiente y duradera; no obstante, la ecocardiografía transtorácica con contraste es eficiente en 80 a 90% de los casos, esto último debido a la existencia oculta de malformaciones arteriovenosas pulmonares pequeñas que no se detectan por angiografía o TAC.²⁵ Las complicaciones inmediatas son raras e incluyen: migración del dispositivo, embolismo gaseoso, infartos pulmonares y hemoptisis.²⁶

Más de 28% de los pacientes con síndrome de Osler-Weber-Rendu son tratados con anti-trombóticos, que requieren seguimiento clínico continuo debido a que en 57.3% de los casos se exacerba la epistaxis.²⁷ Las indicaciones primarias de estos medicamentos incluyen arritmias cardíacas, tromboembolismo venoso, ataque isquémico transitorio, profilaxis posoperatoria y problemas cardíacos.²⁸ En el estudio de Martin y colaboradores se demostró que la administración de anti-trombóticos posembolización se asocia con recanalización de malformaciones

arteriovenosas pulmonares y recanalización recurrente.²⁹

CONCLUSIONES

El síndrome de Osler-Weber-Rendu es un trastorno hereditario raro cuyo diagnóstico está principalmente guiado por la existencia de epistaxis recurrente y telangiectasias nasales y en la mucosa oral y las extremidades. Las malformaciones arteriovenosas son síntomas habitualmente silenciosos y menos comunes, pero generan mayor preocupación por sus posibles complicaciones. Éstas pueden aparecer en los pulmones, el cerebro o el hígado y el tratamiento temprano es fundamental. En algunos casos no es posible detectar las malformaciones arteriovenosas antes de que aparezcan complicaciones, lo que implica disminución de la calidad y expectativa de vida de los pacientes. Para el tratamiento de las malformaciones arteriovenosas pulmonares, la terapia percutánea con embolismo es la opción de elección en la mayoría de los casos, con alta eficiencia y disminución de morbilidades.

REFERENCIAS

1. Kjeldsen AD, Kjeldsen J. Gastrointestinal bleeding in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(2): 415-8. doi. 10.1111/j.1572-0241.2000.01792.x.
2. Di Cosola M, Cazzolla AP, Scivetti M, Testa NF, et al. Síndrome de Rendu-Osler-Weber o telangiectasia hemorrágica hereditaria (HHT): descripción de dos casos y revisión de la literatura. *Av Odonotoestomatol* 2005; 21 (6): 297-303.
3. McDonald MT, Papenberg KA, Ghosh S, Glatfelter AA, et al. A disease locus for hereditary haemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 9q33-34. *Nat Genet* 1994; 6:197-204. doi. 10.1038/ng0294-197.
4. Wain KE, Ellingson MS, McDonald J, Gammon A, et al. Appreciating the broad clinical features of SMAD4 mutation carriers: a multicenter chart review. *Genet Med*. 2014; 16 (8): 588-93. doi. 10.1038/gim.2014.5.
5. McDonald J, Pyeritz RE. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. 2000 Jun 26 [Updated 2017 Feb 2]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*®

- [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1351/>.
6. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet* 2000; 91 (1):66-7. doi. 10.1002/(sici)1096-8628(20000306)91:1<66::aid-ajmg12>3.0.co;2-p.
 7. Kjeldsen A, Oxhøj H, Andersen P, Green A, et al. Prevalence of pulmonary arteriovenous malformations (PAVMs) and occurrence of neurological symptoms in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT). *J Intern Med* 2000; 248: 255-62. doi. 10.1046/j.1365-2796.2000.00725.x.
 8. Burke CM, Safai C, Nelson DP, Raffin TA. Pulmonary arteriovenous malformations: a critical update. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134 (2): 334-9. doi. 10.1164/arrd.1986.134.2.334.
 9. Geithoff UW, Nguyen HL, Röth A, Seyfert U. How to manage patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Br J Haematol* 2015; 171 (4): 443-52. <https://doi.org/10.1111/bjh.13606>.
 10. Pelage JP, Lagrange C, Chinet T, El Hajjam M, et al. Embolization of localized pulmonary arteriovenous malformations in adults. *J Radiol* 2007; 88: 367-76. doi. 10.1016/s0221-0363(07)89833-7.
 11. Lacombe P, Lagrange C, Beauchet A, El Hajjam M, et al. Diffuse pulmonary arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: long-term results of embolization according to the extent of lung involvement. *Chest* 2009; 135 (4): 1031-7. doi. 10.1378/chest.08-1794.
 12. Faughnan ME, Lui YW, Wirth JA, Pugash RA, et al. Diffuse pulmonary arteriovenous malformations: characteristics and prognosis. *Chest* 2000; 117 (1): 31-8. doi. 10.1378/chest.117.1.31.
 13. Gammon RB, Miksa AK, Keller FS. Osler-Weber-Rendu disease and pulmonary arteriovenous fistulas. Deterioration and embolotherapy during pregnancy. *Chest* 1990; 98 (6): 1522-4. doi. 10.1378/chest.98.6.1522.
 14. Hatzidakis AA, Gogas C, Papanikolaou N, Samonakis D, et al. Hepatic involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber disease). *Eur Radiol* 2002; 12 (3): 51-5. doi. 10.1007/s00330-001-1302-1.
 15. Olivieri C, Lanzarini L, Pagella F, Semino L, et al. Echocardiographic screening discloses increased values of pulmonary artery systolic pressure in 9 of 68 unselected patients affected with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Genet Med* 2006; 8 (3): 183-90. doi. 10.1097/01.gim.0000204463.77319.1c.
 16. Van Gent MW, Post MC, Luermans JG, Snijder RJ, et al. Screening for pulmonary arteriovenous malformations using transthoracic contrast echocardiography: a prospective study. *Eur Respir J* 2009; 33 (1): 85-91. doi. 10.1183/09031936.00049008.
 17. Machado RD, Eickelberg O, Elliott CG, Geraci MW, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 (1): S32-42. doi. 10.1016/j.jacc.2009.04.015.
 18. Shovlin CL, Letarte M. Hereditary haemorrhagic telangiectasia and pulmonary arteriovenous malformations: issues in clinical management and review of pathogenic mechanisms. *Thorax* 1999; 54 (8): 714-29. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.54.8.714>.
 19. Remy J, Remy-Jardin M, Giraud F, Wattinne L. Angioarchitecture of pulmonary arteriovenous malformations: clinical utility of three-dimensional helical CT. *Radiology* 1994; 191 (3): 657-64. doi. 10.1148/radiology.191.3.8184042.
 20. Swischuk JL, Castaneda F, Smouse HB, Fox PF, et al. Embolization of pulmonary arteriovenous malformations. *Semin Intervent Radiol* 2000; 17: 171-84. doi. 10.1055/s-2000-9444.
 21. Reynaud-Gaubert M, Thomas P, Gaubert JY, Pietri P, et al. Pulmonary arteriovenous malformations: lung transplantation as a therapeutic option. *Eur Respir J* 1999; 14 (6): 1425-8. doi. 10.1183/09031936.99.14614259.
 22. Serra MM, Ferreyro BL, Peralta O, Levy-Yeyati E, et al. Huge pulmonary arteriovenous malformation, venous thromboembolism and anticoagulation treatment in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Intern Med* 2015; 54 (21): 2745-8. doi. 10.2169/internalmedicine.54.4540.
 23. White Jr RI. Pulmonary arteriovenous malformations: how do I embolize? *Tech Vasc Interv Radiol*. 2007; 10 (4): 283-90. doi. 10.1053/j.tvir.2008.03.007.
 24. Babaker M, Breault S, Beigelman C, Lazor R, et al. Endovascular treatment of pulmonary arteriovenous malformations in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Swiss Med Wkly* 2015; 145: w14151. <https://doi.org/10.4414/smw.2015.14151>.
 25. Pollak JS, Saluja S, Thabet A, Henderson KJ, et al. Clinical and anatomic outcomes after embolotherapy of pulmonary arteriovenous malformations. *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17 (1): 35-44; quiz 45. doi. 10.1097/01.RVI.0000191410.13974.B6.
 26. Lacombe P, Lacout A, Marcy PY, Binsse S, et al. Diagnosis and treatment of pulmonary arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: An overview. *Diagn Interv Imaging* 2013; 94 (9): 835-48. doi. 10.1016/j.diii.2013.03.014.
 27. Devlin HL, Hosman AE, Shovlin CL. Antiplatelet and anticoagulant agents in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2013; 368 (9): 876-8. doi. 10.1056/NEJMc1213554.
 28. Edwards CP, Shehata N, Faughnan ME. Hereditary hemorrhagic telangiectasia patients can tolerate anticoagulation. *Ann Hematol* 2012; 91 (12): 1959-68. doi. 10.1007/s00277-012-1553-8.
 29. Martin JL, Faughnan ME, Prabhudesai V. Antithrombotic use predicts recanalization of embolized pulmonary arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Can Assoc Radiol J* 2017; 68 (4): 463-467. doi. 10.1016/j.carj.2017.05.001.