

Telangiectasia hemorrágica hereditaria: Aspectos otorrinolaringológicos

Hereditary hemorrhagic telangiectasia: ENT aspects

Andrés Alvo V¹, Eugenio Alzérreca A².

RESUMEN

La telangiectasia hemorrágica hereditaria es una displasia vascular multisistémica caracterizada por el desarrollo de telangiectasias mucocutáneas y malformaciones arteriovenosas viscerales. Una de sus manifestaciones clínicas más frecuentes es la epistaxis recurrente, que se presenta en más del 90% de los pacientes, por lo que el otorrinolaringólogo debiera estar familiarizado con el diagnóstico y manejo de esta patología.

Debido al carácter genético de la enfermedad, el manejo del sangrado nasal en estos pacientes es difícil. Existen diversas alternativas terapéuticas, farmacológicas y quirúrgicas, descritas para disminuir el número y gravedad de los episodios de epistaxis.

Palabras clave: *Telangiectasia hemorrágica hereditaria, Rendu-Osler-Weber, epistaxis recurrente.*

ABSTRACT

Hereditary hemorrhagic telangiectasia is a multisystemic vascular dysplasia, characterized by the development of mucocutaneoustelangiectasias and visceral arteriovenous malformations. One of its most frequent clinical manifestations is recurrent epistaxis, presenting in up to 90% of these patients, so the otorhinolaryngologist should be familiarized with its diagnosis and management.

Due to the genetic character of this disease, the management of nasal bleeding in these patients is difficult. There are several therapeutic alternatives, both pharmacological and surgical, described to decrease the number and severity of the episodes of epistaxis.

Key words: *Hereditary hemorrhagic telangiectasia, Rendu-Osler-Weber, recurrent epistaxis.*

INTRODUCCIÓN

La telangiectasia hemorrágica hereditaria (THH) o enfermedad de Rendu-Osler-Weber es una displasia vascular multisistémica, de herencia autosómica dominante, caracterizada por el desarrollo de telangiectasias mucocutáneas y malformaciones

arteriovenosas viscerales^{1,2}. La THH afecta a todas las etnias, con una prevalencia de 1 por cada 5.000 a 10.000 personas³.

El diagnóstico y manejo de estos pacientes es complejo y requiere de un equipo multidisciplinario. Las malformaciones vasculares asociadas a esta enfermedad producen hemorragias que van desde

¹ Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Clínico Universidad de Chile.

² Magister en Derecho de la Salud, Universidad de los Andes.

sangrados banales hasta cuadros graves que pueden llegar a comprometer la vida del individuo.

En este contexto, el rol del otorrinolaringólogo es de gran importancia ya que la manifestación más frecuente, y muchas veces la inicial, es la epistaxis recurrente. En este artículo presentamos una revisión actualizada de la THH, abarcando sus aspectos etiológicos, clínicos y terapéuticos; con énfasis en el manejo de la epistaxis.

RESEÑA HISTÓRICA

El primer antecedente sobre la THH fue descrito en 1864 por Sutton, quien presentó el caso de un paciente con malformaciones vasculares y hemorragias nasales recurrentes⁴. Posteriormente, en 1896, Rendu planteó la existencia de un cuadro hereditario caracterizado por epistaxis y telangiectasias en un hombre de 52 años con historia de anemia crónica desde los 12 años, y cuyo padre tenía historia de melena más telangiectasias nasales y linguales⁵.

En la década siguiente, tanto Osler como Weber publicaron casos de familias con telangiectasias hereditarias y hemorragias como principales características^{6,7}. Finalmente, en 1909, Hanes acuñó el término de THH en relación a estas tres características típicas del síndrome⁸.

ETIOPATOGENIA

Histopatología

La lesión característica de la THH es la telangiectasia, una malformación vascular producto de un cortocircuito o *shunt* arteriovenoso, con arteriolas y vénulas dilatadas. Clínicamente se presentan como pequeños puntos rojos, de milímetros de diámetro, que se blanquean al ser presionados.

La teoría más aceptada, postulada por Bravermann y cols, sugiere que las lesiones clínicas más tempranas serían producto de la dilatación focal de vénulas poscapilares, que continúan agrandándose hasta conectarse con arteriolas dilatadas a través de capilares. Posteriormente, los segmentos capilares desaparecen, formando una comunicación arteriovenosa directa⁹.

Mecanismos genéticos y moleculares: Rol del TGF-β y del VEGF

La THH es una condición hereditaria autosómica dominante con una penetrancia incompleta y expresividad variable. Las mutaciones de dos genes principales, el gen que codifica para endoglin, en el brazo largo del cromosoma 9, y ALK-1, en el brazo largo del cromosoma 12, han demostrado jugar un rol fundamental en la aparición de los dos principales subtipos de enfermedad denominados THH-1 y THH-2, respectivamente¹⁰. Adicionalmente, otros 3 subtipos han sido descritos, destacándose la mutación en el gen MADH4, que se asocia a poliposis intestinal juvenil¹¹.

Estos genes codifican proteínas que participan en la vía regulatoria del factor de crecimiento transformante beta (TGF-β). Esta superfamilia participa en una serie de procesos biológicos como el control del ciclo celular, la embriogénesis, crecimiento y diferenciación celular, incluyendo la angiogénesis. Generalmente, el TGF-β actúa mediante receptores transmembrana quinasa específicos^{12,13}.

Por otra parte, los niveles del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) se encuentran elevados en pacientes con THH. Esta molécula involucrada en los procesos de angiogénesis ha sido asociada al desarrollo de las alteraciones microvasculares encontradas en la mucosa nasal de estos pacientes¹⁴.

DIAGNÓSTICO

Criterios de Curaçao

Para realizar el diagnóstico de una THH se utilizan los criterios de Curaçao (Tabla 1), publicados el año 2000¹⁵. Éstos están basados principalmente en aspectos clínicos como la epistaxis, las telangiectasias mucocutáneas y la historia familiar. Además, considerando el carácter multisistémico de la enfermedad, se incluyó un ítem relacionado al estudio de malformaciones arteriovenosas viscerales.

Estudios complementarios

Los estudios complementarios buscan evaluar las malformaciones vasculares más frecuentes. Así, la mayoría de los autores sugieren que debiera incluir los siguientes exámenes^{16,17} (Tabla 2): (i) Ecocardiografía y

Tabla 1. Criterios de Curaçao para el diagnóstico de la THH

<p>Criterios de Curaçao</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Epistaxis espontánea y recurrente 2. Telangiectasias múltiples en sitios característicos <ul style="list-style-type: none"> • Labios • Cavidad oral • Dedos • Nariz 3. Malformaciones arteriovenosas viscerales <ul style="list-style-type: none"> • Telangiectasias gastrointestinales (con o sin sangrado) • Malformaciones arteriovenosas pulmonares • Malformaciones arteriovenosas hepáticas • Malformaciones arteriovenosas cerebrales • Malformaciones arteriovenosas espinales 4. Historia familiar de primer grado con THH de acuerdo a estos criterios
<p>Diagnóstico definitivo: 3 o más criterios Diagnóstico probable: 2 criterios Diagnóstico posible pero improbable: 1 criterio</p>

tomografía computarizada con estudio vascular de tórax para el análisis de malformaciones arteriovenosas pulmonares, (ii) Resonancia magnética cerebral para el estudio de malformaciones arteriovenosas cerebrales y (iii) Ecotomografía Doppler de hígado y tomografía computarizada abdominal para estudio de malformaciones arteriovenosas hepáticas. El estudio endoscópico de telangiectasias gastrointestinales podría diferirse en individuos asintomáticos y sin anemia.

Además, se sugiere controlar el hematocrito anualmente o según necesidad, para el estudio y manejo de la anemia. Finalmente, el estudio de malformaciones en otros sistemas dependerá de la sospecha clínica.

Rol del estudio genético

El conocimiento de las mutaciones genéticas involucradas en la THH presenta la posibilidad de incorporar técnicas de diagnóstico molecular a la práctica clínica. Sin embargo, una serie de factores como la heterogeneidad de los loci

y la existencia de mutaciones en la mayoría de los exones de los principales genes involucrados, aún mantienen el tamizaje genético como una opción cara y poco disponible. Estudios con técnicas de secuenciación directa como la cromatografía líquida de alta precisión, han demostrado que sería posible detectar mutaciones características en el 70% a 90% de los individuos con THH^{18,19}.

En centros donde se encuentre disponible, se recomienda realizar el estudio genético a individuos que cumplen los criterios diagnósticos de enfermedad, para identificar la presencia de una mutación familiar. Sólo con la confirmación de dicha alteración correspondería estudiar a los parientes de primer grado¹⁸.

IMPORTANCIA DE LA EPISTAXIS EN PACIENTES CON THH

La epistaxis, producto de las telangiectasias en la mucosa nasal, es el síntoma más común y por lo general más

Tabla 2. Estudios complementarios en pacientes con THH*

Órgano afectado	Prevalencia	Método de estudio
Nariz	>90%	Clínico, endoscopia nasal
Piel	50-80%	Clínico
Pulmón	>20%	Ecocardiografía, TC/angioTC de tórax
Sistema nervioso central	15%	RM cerebral
Hígado	8-16%	Ecografía Doppler portal, TC de abdomen
Tracto gastrointestinal	11-25%	Endoscopia digestiva alta, colonoscopia

*Adaptado de referencias 16 y 17.

temprano de una THH. Hasta el 95% de los pacientes afectados llegarán a manifestar episodios de epistaxis recurrente, con una edad promedio de presentación a los 12 años y una frecuencia promedio de 18 eventos por mes²⁰. La mayoría de los casos de epistaxis son leves a moderados y de resolución espontánea, por lo que no requieren un manejo inmediato agresivo. Sin embargo, sobre el 30% de los casos se asocian a anemia y muchos de estos pacientes han recibido transfusiones sanguíneas²¹, principalmente en relación a sangrados nasales y gastrointestinales. Existen también casos descritos de sangrados masivos, incluso asociados a paro cardiorrespiratorio²². La historia natural de la epistaxis en un paciente con THH es un incremento en la frecuencia y severidad de los episodios a mayor edad²³.

Recientemente, Hoag y cols desarrollaron una escala de puntaje de gravedad de la epistaxis para individuos con THH basada en la presencia de anemia y la necesidad de transfusión, asociado a otros cuatro factores independientes (frecuencia de sangrado, duración de los episodios, intensidad de los eventos y la necesidad de atención médica para su resolución), que permite predecir si un paciente requerirá de terapias más invasivas²¹.

TRATAMIENTO DE LAS EPISTAXIS RECURRENTES EN LA THH

El manejo del sangrado agudo escapa al alcance de este artículo, pero debiera seguir los mismos principios de tratamiento de cualquier epistaxis, con la consideración especial de que la mucosa nasal de estos pacientes es frágil y crónicamente alterada, por lo que en lo posible debe intentar evitarse el taponamiento nasal, y de ser necesario, utilizar tapones suaves o absorbibles²².

Diversas medidas terapéuticas que buscan disminuir la cantidad y gravedad de los episodios de epistaxis han sido descritas. Hasta el día de hoy no existe un tratamiento ideal que permita controlar completamente estos episodios, sin recurrir a procedimientos quirúrgicos invasivos que alteren la anatomía y fisiología nasal. Dada la baja frecuencia de la patología, la mayoría de los estudios involucran a pocos pacientes y muchas veces carecen de grupo control, lo que dificulta estandarizar el tratamiento.

a. Medidas generales

El flujo aéreo nasal produce daño a los vasos malformados, que pueden erosionarse y sangrar. La aplicación de medidas como la humidificación y lubricación, para mantener la integridad de la mucosa nasal, es fundamental. La utilización de medicamentos tópicos, lubricantes salinos, ungüentos antibióticos, cremas antifibrinolíticas y corticoides tópicos tiene fundamentos teóricos, pero la evidencia sobre su utilidad en el tratamiento de las epistaxis recurrentes en THH es escasa^{24,25}.

b. Tratamiento farmacológico

Terapia hormonal

El uso de estrógenos, con o sin progestágenos, ha sido reportado en la literatura con éxito variable²⁶. El mecanismo de acción es aún controversial, pero aparentemente induciría una metaplasia escamosa en la mucosa nasal, haciéndola más resistente²⁷. Por otra parte, Eivazi y cols publicaron recientemente un estudio en el cual no lograron encontrar cantidades significativas de receptores para estas hormonas en las telangiectasias nasales de pacientes con THH; poniendo en duda la utilidad de la terapia hormonal en esta patología²⁸. Además, estos tratamientos presentan una serie de efectos adversos como náuseas, sangrado intermenstrual, atrofia testicular y disminución de la libido; su uso prolongado aumenta la posibilidad de eventos trombóticos y han sido implicados como factor de riesgo para distintas neoplasias²⁶.

El tamoxifeno es un modulador de los receptores de estrógeno que ha mostrado resultados prometedores. Un estudio controlado randomizado en pacientes con THH que utilizaron tamoxifeno como terapia antiestrogénica para el manejo de la epistaxis, mostró una disminución significativa en la frecuencia de nuevos episodios en el grupo tratado asociado a un aumento de los niveles de hemoglobina y reducción en los requerimientos de transfusión²⁹. Los autores proponen que el bloqueo de la unión de estrógenos con su receptor impediría la proliferación de vasos sanguíneos que lleven a la formación de telangiectasias.

Acido tranexámico

Existen reportes sobre la reducción en los episodios de epistaxis en pacientes con THH con el uso de ácido tranexámico, un fármaco antifibrinolítico de

acción prolongada³⁰. Un estudio publicado por Fernández y cols sugiere que su administración en dosis altas, que varían entre los dos y los seis gramos diarios, disminuiría el sangrado en los pacientes con THH sin acompañarse de efectos secundarios significativos³¹. No obstante, debe tenerse en consideración el potencial riesgo de trombosis.

Teóricamente, la actividad fibrinolítica se encuentra aumentada en el endotelio de las telangiectasias³², favoreciendo los cuadros hemorrágicos. El ácido tranexámico es un análogo de la lisina, que actúa impidiendo la unión de la plasmina a la fibrina, esencial en el proceso de fibrinólisis³³. Además, este fármaco tendría un efecto regulador en la vía del TGF- β ³¹.

Bevacizumab

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que se une e inhibe la actividad del VEGF, impidiendo de esta manera la angiogénesis. Se ha utilizado con eficacia en el tratamiento del cáncer de colon metastásico y para el manejo de distintas patologías oftalmológicas, como el glaucoma neovascular y la retinopatía del prematuro, siendo administrado localmente en la cavidad vítrea^{34,35}.

Considerando el aumento del VEGF en pacientes con THH, se ha incluido al bevacizumab como alternativa terapéutica en casos de epistaxis recurrente producto de la formación de telangiectasias en la mucosa nasal. Existen estudios publicados sobre la utilización de bevacizumab mediante inyección submucosa, submucoso en asociación con terapia de fotocoagulación láser, administración tópica y vía endovenosa con resultados variables.

En 2010, Davidson y cols publicaron el caso de un paciente con THH tratado mediante bevacizumab tópico en spray nasal, en dosis de 50 mg diluidos en 50 mL de solución salina para obtener una concentración de 10 mg/mL. El tratamiento fue mantenido por dos semanas, utilizándose dos veces al día en cada fosa nasal. Al cabo de siete días la epistaxis había cedido por completo. Sin embargo, luego de tres a cuatro meses de terminado el tratamiento surgieron nuevos eventos de epistaxis que motivaron a utilizar nuevamente este fármaco, pero en una dosis de 25 mg, con lo que se logró un buen control, evaluado por el índice de severidad de epistaxis³⁶.

Simonds y cols publicaron sus resultados con bevacizumab submucoso como terapia adyuvante a la fotocoagulación láser en pacientes con epistaxis debi-

do a THH. Se concluyó que aquellos pacientes tratados con este esquema presentaban menor sangrado, con baja necesidad de transfusiones y una mejoría sustancial en la calidad de vida en comparación con el grupo de pacientes que sólo recibieron láser³⁷.

Karnezis y cols realizaron un estudio retrospectivo en 32 pacientes tratados con bevacizumab tópico y submucoso en dosis de 25 a 100 mg. Los pacientes fueron divididos en tres grupos recibiendo (i) bevacizumab tópico, (ii) en administración submucosa y (iii) ambos, evaluando la respuesta mediante un cuestionario de severidad de epistaxis. Se encontró una disminución estadísticamente significativa preterapia (escala de severidad 7,0) versus postterapia (escala de severidad 2,9) sin aparición de complicaciones³⁸.

Con respecto a los efectos adversos de bevacizumab, descritos en el tratamiento del cáncer metastásico, usado en dosis altas y vía endovenosa, los más consistentemente reportados son perforaciones gastrointestinales (riesgo relativo 5,08), hipertensión (riesgo relativo 2,98) y sangrado (riesgo relativo 2,07)³⁹. Al respecto, Chen y cols publicaron un estudio retrospectivo de complicaciones en el uso de bevacizumab en pacientes con THH. Se evaluaron registros de 58 pacientes tratados en forma tópica o submucosa, con un seguimiento de 46 meses desde la terapia. Como única complicación se evidenciaron 5 casos de perforación del septum nasal, que fueron atribuidos a la administración submucosa de bevacizumab muy cercana al cartílago septal⁴⁰.

Otros tratamientos farmacológicos

Una serie de otros medicamentos han sido utilizados para el manejo del sangrado nasal en estos pacientes. Entre ellos destaca el uso de la talidomida, fármaco popular en la década de 1960 para el manejo de las náuseas del embarazo, que fue retirado del mercado por producir malformaciones fetales severas, y que está comenzando nuevamente a ser utilizado en diversas patologías. Tendría un efecto antiangiogénico e inductor de la maduración vascular que fundamentaría su utilización⁴¹.

Otro grupo de fármacos, que actuarían a nivel de la angiogénesis, son los bloqueadores β -adrenérgicos. Un reporte reciente mostró resultados favorables en el manejo de la epistaxis de un individuo de 48 años con THH con el uso tópico de una gota de timolol oftálmico al 0,5% en cada fosa nasal, tres veces al día⁴².

c. Tratamiento intervencional y quirúrgico

Cauterización

Existen distintas técnicas descritas para la cauterización local de telangiectasias nasales, buscando eliminar las lesiones clínicamente sospechosas de sangrado, y que van desde la simple cauterización química hasta técnicas de fotocoagulación con láser. El problema es que al tratarse de una enfermedad genética las lesiones se reproducen por lo que su utilidad a largo plazo no es clara, aunque los procedimientos pueden repetirse según necesidad. Además, existe el riesgo de hacer sangrar una lesión previamente asintomática, por lo que se debe contar con las condiciones necesarias para el manejo de una epistaxis.

El bisturí harmónico fue desarrollado como una herramienta quirúrgica para incisión y coagulación. Este instrumento genera vibraciones de hasta 55.500 Hz, produciendo calor que lleva a una desnaturalización de las proteínas con la subsiguiente formación de coágulos en los vasos, logrando hemostasia. Una de las ventajas de este método es que se evita la carbonización propia del electrobisturí y la irradiación propia del láser que puede dañar los vasos anormalmente frágiles en la THH⁴³.

La fotocoagulación láser es un procedimiento no invasivo que en algunos casos puede realizarse incluso en forma ambulatoria bajo anestesia local. Distintos tipos de láser han sido probados, con buenos resultados⁴⁴⁻⁴⁶. En un estudio prospectivo, Jørgensen y cols determinaron que la aplicación de láser en telangiectasias nasales fue beneficioso para el grupo de pacientes con epistaxis leve a moderada, donde se pudo evidenciar una mejoría significativa a 6 meses de seguimiento⁴⁷.

Ligadura y embolización arterial

Al igual que en el manejo de epistaxis de otras etiologías, los procedimientos que impidan el flujo sanguíneo hacia la lesión sangrante tienen un rol terapéutico. El desarrollo de técnicas de radiología intervencional hacen especialmente atractivo el uso de estos procedimientos, en especial en caso de epistaxis refractarias a otras medidas. Un trabajo que utilizó embolización supraselectiva de ramas de la arteria carótida externa en catorce pacientes con THH que no respondieron a electrocauterización y taponamiento nasal, mostró un éxito inicial de 85%.

Sin embargo, el 43% volvió a presentar sangrados en los siguientes 6 a 24 meses, aunque de menor cuantía, por lo que no se considera un tratamiento definitivo en la mayoría de los casos⁴⁸.

Dermoplastía septal

Esta técnica, originalmente descrita por Saunders en 1958⁴⁹, consiste en remover la mucosa nasal enferma y reemplazarla por un injerto dermoepidérmico parcial, más resistente al trauma del flujo aéreo. La técnica modificada involucra una turbinectomía inferior total, desde donde se levanta y escinde la mucosa del septum anterior, piso y pared lateral nasal, preservando al pericondrio para que nutra al cartílago septal y al injerto que se ubica en la región nasal anterior (unión mucoepidérmica). Los casos de epistaxis posdermoplastía suelen deberse a áreas de mucosa no removida o a contracturas del injerto, y pueden ser manejadas con láser. El principal inconveniente es la aparición de efectos adversos como sequedad nasal, costras, cacosmia y perforación septal, por lo que se reserva para casos de epistaxis severas con potencial riesgo vital^{50,51}.

Cierre narinal

La operación de Young, inicialmente descrita para el manejo de la rinitis crónica atrófica, consiste en el cierre quirúrgico de ambas narinas para impedir el flujo aéreo nasal. Este concepto ha sido aplicado en la THH para evitar el daño que supone el flujo aéreo sobre las telangiectasias. Es una medida eficaz y costo-efectiva, pero que conlleva efectos secundarios evidentes, como son la ausencia de respiración nasal y la anosmia, por lo que en general se considera como la última medida terapéutica⁵².

CONCLUSIONES

La THH es una enfermedad compleja y de difícil manejo. La epistaxis es su manifestación clínica más frecuente, lo que posiciona al otorrinolaringólogo en un rol fundamental para su diagnóstico y manejo. Hasta el día de hoy no existe un tratamiento que permita controlar las epistaxis a largo plazo sin acarrear efectos secundarios importantes.

El conocimiento de las alternativas terapéuticas permitirá desarrollar un esquema de tratamiento adecuado para cada paciente, que permita dismi-

nir el sangrado, manejar la anemia y evitar las transfusiones, y a la vez mantener un adecuado nivel de calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. SHARATHKUMAR AA, SHAPIRO A. Hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Haemophilia* 2008; 14: 1269-80.
2. GUTTMACHER AE, MARCHUK DA, WHITE R. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 1995; 333: 918-24.
3. KJELDSSEN AD, VASE P, GREEN A. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a population-based study of prevalence and mortality in Danish patients. *J Intern Med* 1999; 245: 31-9.
4. SUTTON H. Epistaxis as an indication of impaired nutrition, and of degeneration of the vascular system. *Med Mirror* 1864; 1: 769-81.
5. RENDU M. Epistaxis repetees chez un sujet porteur de petisangiomes cutanes et muqueux. *Gaz Soc Hosp* 1896; 68: 1322-3.
6. OSLER W. On a family form of recurring epistaxis, associated with multiple telangiectases of the skin and mucous membranes. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1901; 12: 333-7.
7. WEBER F. Multiple hereditary development alangiomata (telangiectases) of the skin and mucous membranes associated with recurring haemorrhages. *Lancet* 1907; 2: 160-2.
8. HANES F. Multiple hereditary telangiectases causing hemorrhage (hereditary hemorrhagic telangiectasia). *Bull Johns Hopkins Hosp* 1909; 20: 63-73.
9. BRAVERMAN I, JACOBSON S. Ultrastructure and three-dimensional organization of the telangiectases of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Invest Dermatol* 1990; 95: 422-7.
10. WALLACE GMF, SHOVLIN CL. A hereditary haemorrhagic telangiectasia family with pulmonary involvement is unlinked to the known HHT genes, endoglin and ALK-1. *Thorax* 2000; 55: 685-90.
11. GALLIONE CJ, REPETTO GM, LEGIUS E, RUSTGI AK, SCHELLEY SL, TEJPAR S, MITCHELL G, DROUIN E, WESTERMANN CJ, MARCHUK DA. A combined syndrome of juvenile polyposis and hereditary haemorrhagic telangiectasia associated with mutations in MADH4 (SMAD4). *Lancet* 2004; 363: 852-9.
12. DIJKE P, HILL CS. New insights into TGF-beta-Smad signalling. *Trends Biochem Sci* 2004; 29: 265-73.
13. BEGBIE M, WALLACE G, SHOVLIN C. Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): a view from the 21st century. *Postgrad Med J* 2003; 79: 18-24.
14. SADICK H, NAIM R, SADICK M, HORMANN K, RIEDEL F. Plasma level and tissue expression of angiogenic factors in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Int J Mol Med* 2005; 15: 591-6.
15. SHOVLIN CL, GUTTMACHER AE, BUSCARINI E, FAUGHNAN ME, HYLAND RH, WESTERMANN CJ, KJELDSSEN AD, PLAUCHU H. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet* 2000; 91: 66-7.
16. SHOVLIN CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev* 2010; 24: 203-19.
17. SADICK H, SADICK M, GÖTTE K, NAIM R, RIEDEL F, BRAN G, HÖRMANN K. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: an update on clinical manifestations and diagnostic measures. *Wien Klin Wochenschr* 2006; 118: 72-80.
18. LENATO GM, LASTELLA P, DI GIACOMO MC. DHPLC-based mutation analysis of ENG and ALK-1 genes in HHT Italian population. *Hum Mutat* 2006; 27: 213-4.
19. OLIVIERI C, PAGELLA F, SEMINO L. Analysis of ENG and ACVRL1 genes in 137 HHT Italian families identifies 76 different mutations (24 novel). Comparison with other European studies. *J Hum Genet* 2007; 52: 820-9.
20. ASSAR O, FRIEDMAN CM, WHITE R. The natural history of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope* 1991; 101: 977-80.
21. HOAG J, TERRY P, MITCHELL S. An epistaxis severity score for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope* 2010; 120: 838-43.
22. GALLITELLI M, PASCULLI G, FIORE T, CARELLA A, SABBÀ C. Emergencies in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *QJM* 2006; 99: 15-22.
23. PLAUCHU H, CHADAREVIAN JP, BIDEAU A. Age-related clinical profile of hereditary hemorrhagic telangiectasia in an epidemiologically recruited population. *Am J Med Genet* 1989; 32: 291-7.
24. McCaffrey T, Kern E, Lake C. Management of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. Review of 80 cases. *Arch Otolaryngol* 1977; 103: 627-30.

25. BEGBIE ME, WALLACE GM, SHOVLIN CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): a view from the 21st century. *Postgrad Med J* 2003; 79: 18-24.
26. JAMESON JJ, CAVE DR. Hormonal and antihormonal therapy for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope* 2004; 114: 705-9.
27. PAU H, CARNEY AS, WALKER R, MURTY GE. Isoestrogen therapy justified in the treatment of hereditary haemorrhagic telangiectasia: a biochemical evaluation. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2000; 25: 570-6.
28. EIVAZI B, WERNER JA, ROESSLER M, NEGM H, TEYMOORTASH A. Lack of significant estrogen and progesterone receptor expression in nasal telangiectasias in hereditary hemorrhagic telangiectasia: an immuno histochemical analysis. *Acta Otolaryngol* 2012; 132: 86-9.
29. YANIV E, PREIS M, HADAR T. Antiestrogen therapy for hereditary hemorrhagic telangiectasia: a doubleblind placebo-controlled clinical trial. *Laryngoscope* 2009; 119: 284-8.
30. SABBA C, GALLITELLI M, PALASCIANO G. Efficacy of un usuallyhigh doses of Tranexamic Acid for the treatment of epistaxis in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *N Engl J Med* 2001; 345: 926.
31. FERNÁNDEZ A, GARRIDO E, SANZ F. Therapeutic action of tranexamic acid in hereditary haemorrhagic telangiectasia: regulation of ALK-1/endothelin pathway in endothelial cells. *Thromb Haemost* 2007; 97: 254-62.
32. KWAAN HC, SILVERMAN S. Fibrinolytic activity in lesions of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Arch Dermatol* 1973; 107: 571-3.
33. PHILLIPS M. Stopping bleeding in hereditary telangiectasia. *N Engl J Med* 1994; 330: 1822-3.
34. BASHSHUR Z, HADDAD Z, SCHAKAL A. Intravitreal bevacizumab for treatment of neovascularage-related macular degeneration: thesecondyear of a prospective study. *Am J Ophthalmol* 2009; 148: 59-65.e1.
35. WAKABAYASHI T, OSHIMA Y, SAKAGUCHI H. Intravitreal bevacizumab to treat iris neovascularization and neovascular glaucoma secondary to ischemic retinal diseases in 41 consecutive cases. *Ophthalmology* 2008; 115: 1571-80.
36. DAVIDSON T, OLITSKY S. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia/ Avastin. *Laryngoscope* 2010; 120: 432-5.
37. SIMONDS J, MILLER F, MANDEL J, DAVIDSON TM. Theeffect of bevacizumab (Avastin) treatmenton epistaxis in hereditaryhemorrhagictelangiectasia. *Laryngoscope* 2009; 119: 988-92
38. KARNEZIS T, DAVIDSON T. Efficacy of IntranasalBevacizumab (Avastin) Treatment in Patients with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia-Associated Epistaxis. *Laryngoscope* 2011; 121: 636-8.
39. GALFRASCOLI E, PIVA S, CINQUINI M, ROSSI A, LA VERDE N, BRAMATI A, ET AL. Risk/benefitprofile of bevacizumab in metastatic colon cancer: a systematicreview and meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 286-94.
40. CHEN S, KARNEZIS T. Safety of Intranasal Bevacizumab (Avastin) Treatment in Patients with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia-Associated Epistaxis. *Laryngoscope* 2011; 121: 644-6.
41. LEBRIN F, SRUN S, RAYMOND K, MARTIN S, VAN DEN BRINK S, FREITAS C, ET AL. Thalidomide stimulates vessel maturation and reduces epistaxis in individuals with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Nat Med* 2010; 16: 420-8.
42. OLITSKY SE. Topicaltimolol for the treatment of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Otolaryngol* 2012; 33: 375-6.
43. ISHIBASHI T, TAKAMATSU S. Hereditary hemorrhagic telangiectasis treated by the harmonic scalpel. *Head Neck* 2003; 25: 333-6.
44. KARAPANTZOS I, TSIMPIRIS N, GOULIS DG, VAN HOECKE H, VAN CAUWENBERGE P, DANIELIDES V. Management of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia by Nd: YAG laser and quality of life assessment using the HR-QoL questionnaire. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005; 262: 830-3.
45. HARTNICK CJ, DAILEY S, FRANCO R, ZEITELS SM. Office-basedpulseddye laser treatment for hemorrhagic telangiectasias and epistaxis. *Laryngoscope* 2003;113:1085-7.
46. MAHONEY EJ, SHAPSHAY SM. Nd-YAG laser photocoagulation for epistaxis associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope* 2005; 115: 373-5.
47. JØRGENSEN G, LANGE B, HØJBERG L. Efficiency of laser treatment in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011; 268: 1765-70.

48. TROJANOWSKI P, JARGIELLO T, TROJANOWSKA A, KLATKA J. Epistaxis in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia treated with selective arterial embolization. *Acta Radiol* 2011; 52: 846-9.
49. SAUNDERS WH. Septal dermoplasty for control of nose bleeds caused by hereditary hemorrhagic telangiectasia or septal perforations. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1960; 64: 500-6.
50. FIORELLA ML, ROSS D, HENDERSON KJ, WHITE RI JR. Outcome of septal dermoplasty in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope* 2005; 115: 301-5.
51. ICHIMURA K, TANAKA H, YAMAMOTO Y, NAKAMURA K. Nasal dermoplasty for Japanese hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Auris Nasus Larynx* 2006; 33: 423-8.
52. ALONSO J, ALONSO I, ESCAPA J. Cierre nasal como tratamiento definitivo de las epistaxis en la enfermedad de Rendu-Osler-Weber. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2008; 59: 420-3.