



Para citaciones: Mesa Rincón, D., Suárez Mantilla, S., & Durán Chacón, C. (2024). Telangiectasia hemorrágica hereditaria como causa de anemia ferropénica grave de origen oscuro. Revista Ciencias Biomédicas, 13(3), 147-155. <https://doi.org/10.32997/rcb-2024-3959>

Recibido: 15 de julio de 2024

Aprobado: 25 de septiembre de 2024

Autor de correspondencia:

Jean Carlos Pinto Angarita
jpintoa@unicartagena.edu.co

Editor: Inés Benedetti. Universidad de Cartagena-Colombia.

Copyright: © 2024. Mesa Rincón, D., Suárez Mantilla, S., & Durán Chacón, C. Este es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la licencia <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/> la cual permite el uso sin restricciones, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre y cuando el original, el autor y la fuente sean acreditados.



Telangiectasia hemorrágica hereditaria como causa de anemia ferropénica grave de origen oscuro

Hereditary hemorrhagic telangiectasia as a cause of severe iron deficiency anemia of obscure origin

Fernando García del Risco¹ , Jean Carlos Pinto Angarita² & Walter Puello Ramos²

¹ Profesor Titular de Gastroenterología, Facultad de medicina, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia.

² Especialización en Gastroenterología, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia.

RESUMEN

Introducción: la telangiectasia hemorrágica hereditaria o enfermedad de Osler-Weber-Rendu es una entidad autosómica dominante rara, con una frecuencia que oscila entre 1 por cada 5000 habitantes a 1 por cada 1331 dependiendo de la población y localización geográfica. Se caracteriza clínicamente por telangiectasias, epistaxis a repetición, lesiones viscerales vasculares como angioectasias y MAVs (malformaciones arteriovenosas). El diagnóstico se sospecha con tres de los 4 criterios de Curazao y se confirma con estudios genéticos y complementarios. El tratamiento para las angioectasias es el Argón plasma y para la MAV tratamiento médico con bevacizumab, embolización o resección quirúrgica y en última instancia trasplante hepático. El pronóstico es favorable si las complicaciones son diagnosticadas y tratadas a tiempo.

Caso clínico: se presenta el caso de una paciente de 51 años de edad que se presentó con astenia y adinamia en la que se documentó telangiectasias en lengua, labios y dedos y se llegó al diagnóstico de telangiectasia hemorrágica hereditaria luego de la confirmación de malformación arteriovenosa hepática y telangiectasias gástricas. Con base en este caso clínico y la pertinente revisión de la literatura, se propone un enfoque diagnóstico y terapéutico como parte del abordaje de esta enfermedad.

Conclusión: la telangiectasia hemorrágica hereditaria al ser una enfermedad rara con una alta carga de morbilidad, la cual puede llegar a ser un reto diagnóstico llegando a representar una causa de anemia severa de origen gastrointestinal.

Palabras Clave: sangrado oscuro; anemia ferropénica; cápsula endoscópica; angioectasia; telangiectasia hemorrágica hereditaria; Rendu Osler Weber.

ABSTRACT

Introduction: hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) or Osler-Weber-Rendu disease is a rare autosomal dominant entity, with a frequency ranging from 1 in 5000 inhabitants to 1 in 1331 depending on the population and geographic location. It is clinically characterized by telangiectasias, repeated epistaxis, visceral

vascular lesions such as angioectasias and AVMs (arteriovenous malformations). The diagnosis is suspected with three of the 4 Curacao criteria and is confirmed with genetic and complementary studies. The treatment for angioectasias is Argon plasma and for AVM medical treatment with bevacizumab, embolization or surgical resection and ultimately liver transplant. The prognosis is favorable if complications are diagnosed and treated in time.

Clinic case: en este reporte se presenta un caso de mononucleosis infecciosa por Virus de Epstein-Barr, en el que se destaca un curso de enfermedad en un grupo etario poco común, con compromiso de función hepática que resuelve con tratamiento sintomático.

Conclusions: HHT is a rare disease with a high burden of disease, which can become a diagnostic challenge and can represent a cause of severe anemia of gastrointestinal origin.

Keywords: obscure bleeding; iron deficiency anemia; capsule endoscopy; angiodysplasia; hereditary hemorrhagic telangiectasia; Rendu Osler Weber.

INTRODUCCIÓN

La telangiectasia hemorrágica hereditaria (THH) o enfermedad de Rendu-Osler-Weber es una enfermedad genética rara, autosómica dominante que ocurre en 1 de cada 5000 personas en el mundo. Se caracteriza clínicamente por la presencia de epistaxis, telangiectasias mucocutáneas y malformaciones arterio-venosas viscerales. Estas malformaciones se presentan en el hígado, los pulmones, el cerebro y el tracto gastrointestinal. Las mutaciones en los genes de la endoglina (ENG) y del receptor de activina A tipo II (ACVRL1) se detectan en el 90% de los casos presentados para diagnóstico molecular y causan las variantes THH1 y THH2, respectivamente. La epistaxis es la forma de sangrado más frecuente (50 al 80%), seguida de las hemorragias gastrointestinales (10 a 40%), genitourinarias, pulmonares e intracerebrales (menos del 10% cada una). El diagnóstico se sospecha con tres de los 4 criterios de Curacao y se confirma con estudios genéticos e imagenológicos, esofagogastroduodenoscopia, colonoscopia, videocápsula endoscópica, Angiotac, ecodoppler, y resonancia magnética. El tratamiento de la anemia se trata con hierro oral y/o parenteral y transfusional en casos de hipovolemia severa. Las telangiectasias con Argón plasma es la terapia de

elección y las MAV (malformación arteriovenosa) con tratamiento médico con bevacizumab, embolización o resección quirúrgica y en última instancia trasplante hepático. El pronóstico es favorable si las complicaciones son diagnosticadas y tratadas a tiempo.

CASO CLÍNICO

Mujer de 51 años, consulta a urgencias por astenia, adinamia y desvanecimiento. Antecedentes personales: epistaxis a repetición desde la infancia, episodios de melenas asociado a anemia ferropénica de requiriendo múltiples hospitalizaciones y tratamiento con hierro oral. Antecedentes familiares: Padre con epistaxis, tres de sus siete hijos con epistaxis recurrentes y hermano con episodios de sangrado digestivo y anemia ferropénica de origen indeterminado. Al examen físico palidez mucocutánea, telangiectasias dispersas en dorso de la lengua, cara interna de los labios y en dedos. (Figura 1).

A su ingreso, tuvo hemoglobina de 2 g/dl y hematocrito 7.9%. Se hospitaliza por síndrome anémico severo secundario a sangrado digestivo de intestino medio. Ante los antecedentes de epistaxis y anemia ferropénica, lesiones vasculares en

cavidad oral y dedos de las manos, se considera el diagnóstico de THH (Síndrome de Rendu Osler Weber). Se realizaron los siguientes estudios: esofagogastroduodenoscopia (EGD) que evidenció una gastritis erosiva, colonoscopia total normal, ecografía Doppler hepatobiliar reveló una malformación arteriovenosa en el hilio hepático. **Ver figura 3.** La paciente persiste con niveles bajos de hemoglobina a pesar de las transfusiones de glóbulos rojos. Se realiza videocápsula endoscópica la cual mostró en estómago múltiples telangiectasias a nivel del cuerpo y antro de 0.1 a

0.4 cm de diámetro, en segunda porción duodenal dos telangiectasias de 0.2 y 0.3 cm y en colon derecho tres telangiectasias, dos en el ascendente de 0.2 cm cada una y otra en el sigmoides de 0.3 cm. **Ver figuras 4 a 7.** Ante rango severo de hemoglobina se maneja hasta llegar a niveles óptimos con soporte transfusional (5 unidades de glóbulos rojos empacados) además de hierro intravenoso. Egreso del hospital con ácido tranexámico, hierro oral y ácido fólico. Se solicitó nueva EGD y colonoscopia para cauterización de las telangiectasias con plasma de argón.



Figura 1. Izquierda: telangiectasias mucosa oral y lengua. Derecha: telangiectasias en dedos de las manos.

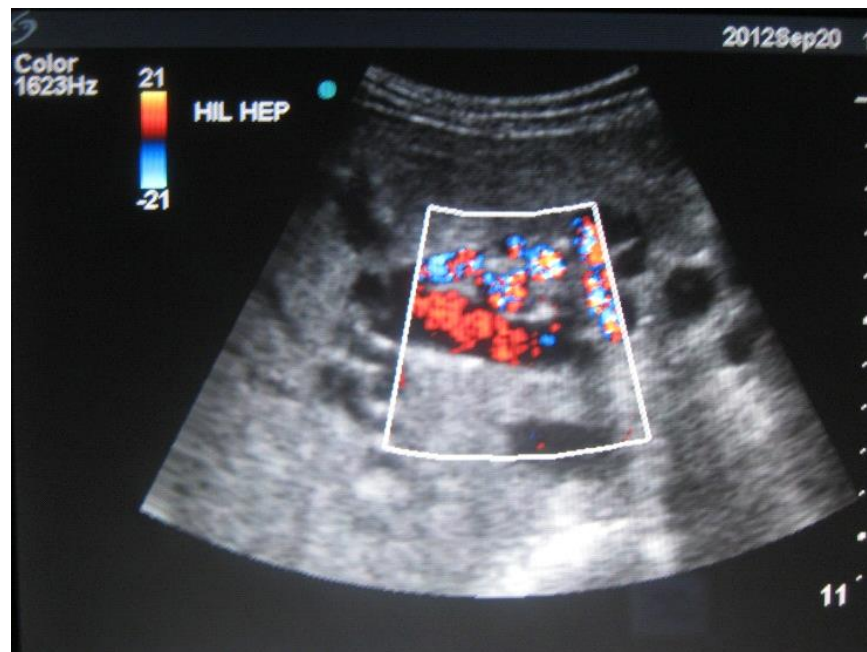


Figura 2. Malformación arteriovenosa en el hilio hepático señalada en recuadro rojo.



Figura 5. Telangiectasia en duodeno (recuadro rojo).

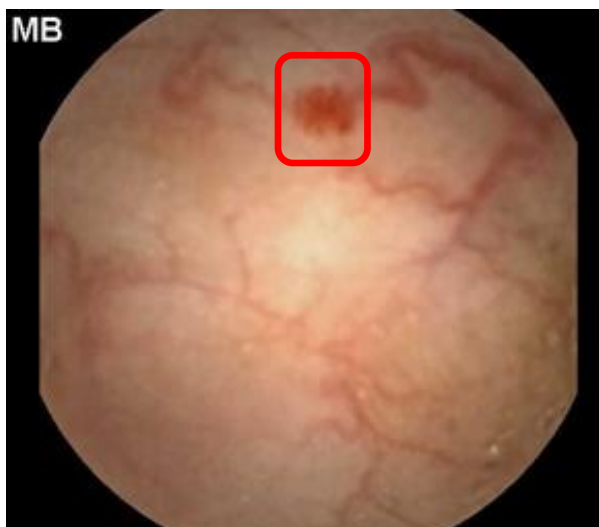


Figura 6. Telangiectasia en colon descendente (recuadro rojo)

DISCUSIÓN

La telangiectasia hemorrágica hereditaria es una enfermedad genética rara con una prevalencia de 1:5000 a 1:8.000 y una incidencia de 12 casos por 100.000 personas (1). Afecta por igual a ambos sexos y se manifiesta durante la pubertad o en la edad adulta entre los 20 y los 40 años (4-12).

Es autosómica dominante, caracterizada por malformaciones vasculares y telangiectasias sistémicas que son vénulas poscapilares dilatadas conectadas directamente con arteriolas igualmente dilatadas que pierden el lecho capilar (3).

Se han identificado mutaciones en al menos tres genes. La telangiectasia hemorrágica hereditaria tipo 1 resulta de una mutación del gen ENG que codifica para la endoglina que es un coreceptor de la familia TGF (factor de crecimiento transformante). La telangiectasia hemorrágica hereditaria tipo 2 deriva de una mutación del ACVR1 (receptor de Activina A tipo II) que codifica para ALK1 (receptor activador de la activina quinasa), receptor de la familia TGF β , que se requiere para el desarrollo y mantenimiento de la identidad arteriovenosa. Las variantes patogénicas en estos genes conducen a la perturbación de la

remodelación vascular y la interrupción de integridad de la pared de los vasos sanguíneos (4,5,6).

Las manifestaciones clínicas dependen de la localización de las telangiectasias y de las MAV. La epistaxis es la forma de sangrado más frecuente y constituye el heraldo de esta enfermedad (50 al 80%), seguida de las hemorragias gastrointestinales (10 a 40%), genitourinarias, pulmonares e intracerebrales (menos del 10% cada una). El 10% de los pacientes afectados no refieren episodios de sangrado (8,9,10).

La hemorragia gastrointestinal recurrente e indolora se presenta generalmente en la 5ª década de la vida. El sangrado digestivo se debe a las telangiectasias, las cuales se localizan en cualquier segmento del tracto digestivo, principalmente en estómago y duodeno (50 %), yeyuno e íleon (40 %) y en el colon (10%) como se pudo evidenciar en la paciente. La hemorragia digestiva aguda es poco frecuente y es más habitual la anemia ferropénica por la pérdida crónica de sangre. La intensidad de la anemia guarda relación con el número de telangiectasias presentes en el paciente (13).

Las malformaciones arteriovenosas pulmonares (MAVP) se presentan en el 15 a 33% de los casos.

Suelen ser múltiples y se localizan en los lóbulos pulmonares inferiores. Las manifestaciones clínicas son: Hipoxemia, hemoptisis y hemotórax por rotura de las MAVp y embolias paradójicas sistémicas, con la formación de abscesos y accidentes isquémicos cerebrales.

Las MAV hepáticas se presentan en el 8 a 31%. El daño hepático resulta de cortocircuitos entre la arteria y las venas hepáticas. Un gran cortocircuito de izquierda a derecha puede resultar en una insuficiencia cardíaca de alto flujo. Los cortocircuitos secundarios a malformaciones entre la vena Porta y la vena hepática pueden producir encefalopatía hepática, luego de un sangrado en el tracto gastrointestinal. Varios estudios demostraron un alto rendimiento y precisión diagnóstica de la ecografía Doppler, la tomografía computarizada contrastada multifásica y la resonancia magnética nuclear para la detección de malformaciones vasculares hepáticas (32-40), siendo la ecografía Doppler el estudio de primera elección (13).

Diagnóstico: para poder establecer el diagnóstico, los pacientes deben cumplir al menos tres de los siguientes cuatro criterios (criterios de Curazao): 1. Epistaxis. 2. Telangiectasias múltiples en localizaciones típicas (dedos, labios, cavidad oral, nariz, lechos subungueales). 3. Lesiones viscerales, que incluyen: telangiectasias gastrointestinales (40%), MAV pulmonares (30%), MAV hepáticas (30%), MAV cerebrales (11%) y 4. Antecedentes familiares de un pariente de primer grado con telangiectasia hemorrágica hereditaria (11,12). Criterios que cumplía nuestro caso.

El principal diagnóstico diferencial para considerar es el síndrome de CREST (calcinosis, fenómeno de Raynaud, disfunción motora esofágica, esclerodactilia, telangiectasias) (11,12).

Pese a que los pacientes con esta entidad se ven afectados por sangrados recurrentes y otras

complicaciones, un tratamiento adecuado debe lograr que ellos tengan una buena calidad y expectativa de vida similar a la población general. Una vez que se ha hecho el diagnóstico telangiectasia hemorrágica hereditaria se recomienda realizar una búsqueda de MAV en diferentes órganos principalmente en pulmón, hígado y cerebro (13).

Tratamiento: en el año 2020 se realizó la segunda guía internacional para el diagnóstico y manejo de la telangiectasia hemorrágica hereditaria recomendando que el tratamiento sea dirigido según la manifestación clínica y la gravedad de dicha condición (13).

Para el manejo de la epistaxis, el manejo inicial es solución salina tópica hidratante en spray o gel dos veces al día, si no hay respuesta considerar el uso de ácido tranexámico oral.

El abordaje del sangrado gastrointestinal se debe realizar con esofagogastroduodenoscopia (EGD) como prueba diagnóstica de primera línea. Esto motivado por varios estudios transversales en los que se demostró que la EGD para las telangiectasias del tracto digestivo superior tiene alto rendimiento diagnóstico (25,26). Para los casos positivos o sospechados del gen SMAD4, se recomienda la colonoscopia de detención a partir de los 15 años y repetir cada 3 años si no se encuentran pólipos o cada año junto con EGD si se encuentran pólipos colónicos (13). Por otra parte, la cápsula endoscópica está indicada cuando hay alta sospecha de sangrado gastrointestinal; dando un alto rendimiento, excelente perfil de seguridad (27). La cápsula endoscópica sigue siendo complementaria a la EGD y colonoscopia negativas para lesión hemorrágica y la presencia del grado de la anemia no se explica por la gravedad de la epistaxis (13).

Para el tratamiento de las telangiectasia en el tracto gastrointestinal se recomienda la

coagulación con argón plasma con una dosis inicial de 50 Watts para lesiones sangrantes y no sangrantes significativas (de 1 a 3 mm) sin sesiones repetidas para evitar lesiones iatrogénicas (28,29). La mediana de sesiones necesarias para lograr la erradicación de la lesión es de una sola, independientemente de la localización de la angiodisplasia (estómago, duodeno, yeyuno, colon). El rendimiento de la técnica en esta indicación es excelente, se consiguen tasas de remisión de la hemorragia cercanas al 100%, con un porcentaje libre de recurrencia de la hemorragia en torno al 85% al cabo de un año. (43)

Para el tratamiento del sangrado moderado a severo, tratar al paciente con Bevacizumab (anticuerpo monoclonal humanizado contra el factor de crecimiento endotelial vascular) (13,30), en pequeñas series mejoró los síntomas originados por la anemia, disminuyó la necesidad de transfusión y mejoró la calidad de vida (13,31), respecto a la epistaxis existe una disminución en la severidad de los episodios (41,42), adicionalmente, no se ha encontrado variaciones significativas en la eficiencia de Bevacizumab respecto a las diferentes mutaciones, manteniendo sus resultados. (41)

El manejo de las MAV hepáticas se debe realizar en paciente con complicaciones debidas a esta como insuficiencia cardiaca, hipertensión pulmonar, pruebas de función hepática anormales, dolor abdominal e hipertensión portal. Este manejo puede ir desde manejo con bevacizumab IV hasta trasplante hepático (13).

Finalmente, en cuanto al pronóstico la mayoría de individuos con telangiectasia hemorrágica hereditaria tienen una expectativa de vida normal en relación con la población general. Hay una distribución bimodal de la mortalidad, con picos a los 50 años y entre los 60 y 79 años. Las complicaciones agudas en relación con las malformaciones arteriovenosas son la causa principal de la muerte, sobretodo, por un

inadecuado cuidado de la salud, ya que juega un papel fundamental el seguimiento de estos pacientes (44).

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES: FGDR, JCPA, WAPR: concepción y diseño del estudio, recolección análisis e interpretación de datos, redacción del borrador del artículo, revisión crítica y aprobación de versión final, responsable de la veracidad e integridad del artículo.

CONFLICTOS DE INTERESES: los autores declaran no presentar ningún tipo de conflicto de interés para la realización y publicación del presente reporte de caso.

FINANCIACIÓN: la presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

REFERENCIAS

1. Dakeishi M, Shioya T, Wada Y, Shindo T, Otaka K, Manabe M, et al. Genetic epidemiology of hereditary hemorrhagic telangiectasia in a local community in the northern part of Japan. *Human Mutation*. 2002 Jan 7;19 (2):140–8.
2. Pierucci P, Lenato GM, Suppressa P, Lastella P, Triggiani V, Valerio R, et al. A long diagnostic delay in patients with Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia: a questionnaire-based retrospective study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2012 Jun 7;7 (1).
3. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJJ, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *American Journal of Medical Genetics*. 2000 Mar 6;91 (1):66–7.
4. McDonald J, Woodechak-Donahue W, VanSant Webb C, Whitehead K, Stevenson DA, Bayrak-Toydemir P. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: genetics and molecular diagnostics in a new era. *Frontiers in Genetics*. 2015 Jan 26;6.
5. Sánchez-Martínez R, Iriarte A, Mora-Luján JM, Patier JL, López-Wolf D, Ojeda A, et al. Current HHT genetic overview in Spain and its phenotypic correlation: data from RiHHTa registry. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2020 Jun 5;15 (1).

6. Abdalla SA. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: current views on genetics and mechanisms of disease. *Journal of Medical Genetics*. 2005 Jun 17;43 (2):97–110.
7. Govani FS, Giess A, Mollet IG, Begbie ME, Jones MD, Game L, et al. Directional Next-Generation RNA Sequencing and Examination of Premature Termination Codon Mutations in Endoglin/Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia. *Molecular Syndromology*. 2013;4(4):184–96.
8. Giordano P, Lenato GM, Suppressa P, Lastella P, Dicuonzo F, Chiumarulo L, et al. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: Arteriovenous Malformations in Children. *The Journal of Pediatrics*. 2013 Jul;163 (1):179–186.e3.
9. Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: Pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Reviews*. 2010 Nov;24 (6):203–19.
10. Latino GA, Al-Saleh S, Alharbi N, Edwards C, Faughnan ME, Ratjen F. Prevalence of Pulmonary Arteriovenous Malformations in Children versus Adults with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *The Journal of Pediatrics*. 2013 Jul;163 (1):282–4.
11. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJJ, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *American Journal of Medical Genetics*. 2000 Mar 6;91 (1):66–7.
12. Faughnan ME, Mager JJ, Hetts SW, Palda VA, Ratjen F. Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Annals of Internal Medicine*. 2021 Jul;174(7):1035–6.
13. Faughnan ME, Mager JJ, Hetts SW, Palda VA, Ratjen F. Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Annals of Internal Medicine*. 2021 Jul;174 (7):1035–6.
14. Vascular Disease and the Growth, Repair, Regeneration and Degeneration of Vascular Elastic Membranes. *Nutrition Reviews*. 2009 Apr 27;18 (3):67–70.
15. Gaillard S, Dupuis-Girod S, Boutitie F, Rivière S, Morinière S, Hatron P-Y, et al. Tranexamic acid for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia patients: a European cross-over controlled trial in a rare disease. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2014 Jul 29;12(9):1494–502.
16. Geisthoff UW, Seyfert UT, Kübler M, Bieg B, Plinkert PK, König J. Treatment of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia with tranexamic acid - a double-blind placebo-controlled cross-over phase IIIB study. *Thrombosis Research*. 2014 Sep;134 (3):565–71.
17. Dupuis-Girod S, Ginon I, Saurin J-C, Marion D, Guillot E, Decullier E, et al. Bevacizumab in Patients With Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia and Severe Hepatic Vascular Malformations and High Cardiac Output. *JAMA*. 2012 Mar 7;307(9).
18. Thompson AB, Ross DA, Berard P, Figueroa-Bodine J, Livada N, Richer SL. Very Low Dose Bevacizumab for the Treatment of Epistaxis in Patients with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Allergy & Rhinology*. 2014 Jan;5 (2):ar.2014.5.0091.
19. Chavan A, Schumann-Binarsch S, Schmuck B, Oltmer F, Geisthoff U, Hoppe F, et al. Emerging role of bevacizumab in management of patients with symptomatic hepatic involvement in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *American Journal of Hematology*. 2017 Aug 24;92 (11):E641–4.
20. Iyer VN, Apala DR, Pannu BS, Kotecha A, Brinjikji W, Leise MD, et al. Intravenous Bevacizumab for Refractory Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia–Related Epistaxis and Gastrointestinal Bleeding. *Mayo Clinic Proceedings*. 2018 Feb;93 (2):155–66.
21. Epperla N, Kapke JT, Karafin M, Friedman KD, Foy P. Effect of systemic bevacizumab in severe hereditary hemorrhagic telangiectasia associated with bleeding. *American Journal of Hematology*. 2016 Apr 28;91 (6):E313–4.
22. Al-Samkari H, Kritharis A, Rodriguez-Lopez JM, Kuter DJ. Systemic bevacizumab for the treatment of chronic bleeding in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Journal of Internal Medicine*. 2018 Oct 9;285(2):223–31.

23. Rosenberg T, Fialla AD, Kjeldsen J, Kjeldsen AD. Does severe bleeding in HHT patients respond to intravenous bevacizumab? Review of the literature and case series. *Rhinology journal*. 2019 Jan 1;0(o).
24. Guilhem A, Fargeton A-E, Simon A-C, Duffau P, Harle J-R, Lavigne C, et al. Intra-venous bevacizumab in hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT): A retrospective study of 46 patients. de Jesus Perez VA, editor. *PLOS ONE*. 2017 Nov 30;12 (11):e0188943.
25. van Tuyl SAC, Letteboer TGW, Rogge-Wolf C, Kuipers EJ, Snijder RJ, Westermann CJJ, et al. Assessment of intestinal vascular malformations in patients with hereditary hemorrhagic teleangiectasia and anemia. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2007 Feb;19 (2):153–8.
26. Canzonieri C, Centenara L, Ornati F, Pagella F, Matti E, Alvisi C, et al. Endoscopic evaluation of gastrointestinal tract in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and correlation with their genotypes. *Genetics in Medicine*. 2014 Jan;16 (1):3–10.
27. Ingrosso M, Sabbà C, Pisani A, Principi M, Gallitelli M, Cirulli A, et al. Evidence of Small-Bowel Involvement in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: a Capsule-Endoscopic Study. *Endoscopy*. 2004 Dec;36 (12):1074–9.
28. Becq A, Rahmi G, Perrod G, Cellier C. Hemorrhagic angiodysplasia of the digestive tract: pathogenesis, diagnosis, and management. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2017 Nov;86 (5):792–806.
29. Kwan V, Bourke MJ, Williams SJ, Gillespie PE, Murray MA, Kaffes AJ, et al. Argon Plasma Coagulation in the Management of Symptomatic Gastrointestinal Vascular Lesions: Experience in 100 Consecutive Patients with Long-Term Follow-Up. *The American Journal of Gastroenterology*. 2006 Jan;101 (1):58–63.
30. Zaffar N, Ravichakaravarthy T, Faughnan ME, Shehata N. The use of anti-fibrinolytic agents in patients with HHT: a retrospective survey. *Annals of Hematology*. 2014 Jul 27;94 (1):145–52.
31. Faughnan ME, Gossage JR, Chakinala MM, Oh SP, Kasthuri R, Hughes CCW, et al. Pazopanib may reduce bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Angiogenesis*. 2018 Sep 6;22 (1):145–55.
32. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *Journal of Hepatology*. 2016 Jan;64 (1):179–202.
33. Buscarini E, Danesino C, Olivieri C, Lupinacci G, De Grazia F, Reduzzi L, et al. Doppler Ultrasonographic Grading of Hepatic Vascular Malformations in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia - Results of Extensive Screening. *Ultraschall in der Medizin - European Journal of Ultrasound*. 2004 Sep 14;25(05):348–55.
34. Caselitz M. Sonographic criteria for the diagnosis of hepatic involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT). *Hepatology*. 2003 May;37(5):1139–46.
35. Schelker RC, Barreiros AP, Hart C, Herr W, Jung E-M. Macro- and microcirculation patterns of intrahepatic blood flow changes in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *World Journal of Gastroenterology*. 2017;23 (3):486.
36. Buonamico P, Suppressa P, Lenato GM, Pasculli G, D'Ovidio F, Memeo M, et al. Liver involvement in a large cohort of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia: Echo-color-Doppler vs multislice computed tomography study. *Journal of Hepatology*. 2008 May;48 (5):811–20.
37. Buscarini E, Gebel M, Ocran K, Manfredi G, Del Vecchio Blanco G, Stefanov R, et al. Interobserver Agreement in Diagnosing Liver Involvement in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia by Doppler Ultrasound. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2008 May;34(5):718–25.
38. Wu JS, Saluja S, Garcia-Tsao G, Chong A, Henderson KJ, White RI. Liver Involvement in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: CT and Clinical Findings Do Not Correlate in Symptomatic Patients. *American Journal of Roentgenology*. 2006 Oct;187 (4):W399–405.
39. Scardapane A, Stabile Ianora A, Sabbà C, Moschetta M, Suppressa P, Castorani L, et al. Dynamic 4D MR angiography versus multislice CT angiography in the evaluation of vascular hepatic involvement in

- hereditary haemorrhagic telangiectasia. 2011 Jun 4;117(1):29–45.
40. Milot L, Kamaoui I, Gautier G, Pilleul F. Hereditary-hemorrhagic telangiectasia: One-step magnetic resonance examination in evaluation of liver involvement. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 2008 Aug;32(8-9):677–85.
41. Al-Samkari H, Kasthuri RS, Parambil JG, Albitar HA, Almodallal YA, Vázquez C, et al. An international, multicenter study of intravenous bevacizumab for bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia: the InHIBIT-Bleed study. *Haematologica*. 2021;106(8):2161-9.
42. Chen H, Zhang Z, Chen X, Wang C, Chen M, Liao H, et al. Meta-analysis of efficacy and safety of bevacizumab in the treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia epistaxis. *Front Pharmacol*. 2023;14:1089847.
43. Kwan V, Bourke MJ, Williams SJ, Gillespie PE, Murray MA, Kaffes AJ, Henriquez MS, Chan RO. Argon plasma coagulation in the management of symptomatic gastrointestinal Am J Gastroenterol. 2006;101(1):58.
44. 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(10):2623-30.