

# Cauza rară de noduli pulmonari multipli - caz clinic

Anca Macri, Andreea Pleșiță, Teodora Alexandru, R.T. Stoica, Florin Mihăițan

Institutul de Pneumofiziologie "Marius Nasta" București

## REZUMAT

Articolul de față prezintă cazul unei paciente de 44 de ani internată pentru elucidarea etiologiei unui nodul pulmonar solitar stâng, evidențiat pe radiografia toracică efectuată pentru investigarea unei dureri toracice stângi. Pacienta prezenta asocieri morbide multiple, în ciuda vârstei tinere: dislipidemie severă, leziune ischemică cerebeloasă dreaptă, leziuni degenerative periventriculare, tiroidită cronică autoimună, fibromatoză uterină, chist ovarian drept, mastoză fibrochistică, poliglobulie de cauză incertă și boală Rendu-Osler. Investigația care a clarificat substratul lezional al nodulului pulmonar a fost examenul CT toracic cu substanță de contrast, care a demonstrat faptul că nodulii reprezentau de fapt malformații vasculare arterio-venoase în cadrul bolii Rendu-Osler. În cadrul discuțiilor prilejuite de acest caz sunt trecute în revistă elemente de etiopatogenie, morfopatologie, criterii de diagnostic și principii de tratament ale bolii Rendu-Osler.

**Cuvinte-cheie:** noduli pulmonari, boală Rendu-Osler Weber, telangiectazie ereditară hemoragică (TEH)

## ABSTRACT

### Rare case of multiple pulmonary nodules - a case report

The article presents the case of a 44 years old female patient admitted in the hospital for a solitary pulmonary nodule discovered through a chest X-ray performed for left thoracic pain. Despite the young age, a lot of comorbidities were present: severe dyslipidemia, ischemic right cerebellar lesion, degenerative periventricular lesions, chronic autoimmune thyroiditis, uterine fibroma, fibrocystous mastitis, poliglobulia of uncertain etiology and Rendu-Osler disease. The investigation which showed the nature of the pulmonary nodule was the CT scan with intravenous contrast, which demonstrated that the nodules were in fact arterial-venous malformations as part of the Rendu-Osler disease. This case offers the opportunity to discuss about etiopathogeny, morphopathology, criteria of diagnosis and treatment principles in Rendu-Osler disease.

**Keywords:** pulmonary nodules. Rendu-Osler Weber disease, hereditary hemorrhagic telangiectasis (HHT)

## Istoric

Pacienta de 44 de ani, nefumătoare, din mediu urban, a fost internată în secția de pneumologie pentru investigarea etiologiei unui nodul pulmonar (aparent solitar) situat la nivelul lingulei, descoperit pe radiografia toracică efectuată la solicitarea pacientei, pentru durere toracică laterobazală stângă cu caracter de durere parietală cu debut de circa 2 săptămâni.

Istoricul medical al pacientei a evidențiat, în ciuda vârstei tinere, o multitudine de afecțiuni asociate - dificil de corelat: dislipidemie severă, leziune ischemică cerebeloasă dreaptă și leziuni degenerative periventriculare (dg. RMN 2010), tiroidită cronică autoimună, fibromatoză uterină, chist ovarian drept, mastoză fibrochistică, poliglobulie de cauză incertă și boală Rendu-Osler cunoscută de 8 ani. Tatăl pacientei avea de asemenea această boală. Acest context a facilitat diagnosticul și în cazul pacientei noastre, care nu prezenta decât manifestări fruste ale bolii ce ar fi putut fi trecute cu vederea în alt context. Pacienta efectuase în viață examene radiologice pulmonare care nu menționaseră nodulul pulmonar stâng, ultimul în urmă cu 7 ani.

Examenul clinic a fost în limite normale, cu excepția unor hemangioame vizibile pe marginile limbii, bilateral, fără sângerare spontană sau la atingere. Palparea sânilor a pus în evidență modificări de tip fibronodular bilateral, mai accentuate în cadranul superoextern al sânului stâng, fără adenopatii periferice.

## Investigații paraclinice

Investigațiile de laborator au evidențiat: poliglobulie (Hb = 16,9 g/dl, Ht = 50,7%, nr. total hematii =  $5,49 \times 10^6/\mu\text{l}$ ) cu indici eritrocitari normali, sindrom inflamator (fibrinogen seric = 384 mg/dl, proteina C reactivă >6), colesterol seric total = 302 mg/dl, funcție renală, hepatică în limite normale, markeri tumorali în limite normale (CEA, CA 125, CA 15.3, CA 19.9).

*Radiografia toracică* în incidență frontală și profil stâng (figura 1a, 1b) a evidențiat un nodul de aproximativ 1,5 cm situat la nivelul lingulei, bine delimitat, relativ omogen - cu excepția unei zone centrale mai opace (calcificare?).

*Spirometria:* valori normale ale volumelor și debitelor ventilatorii.

*Electrocardiograma* (figura 2): ritm sinusal, AV 93/minut, axa QRS la -10 grade, unda Q în DI, DII, aVF, T negativ posteroinferior.

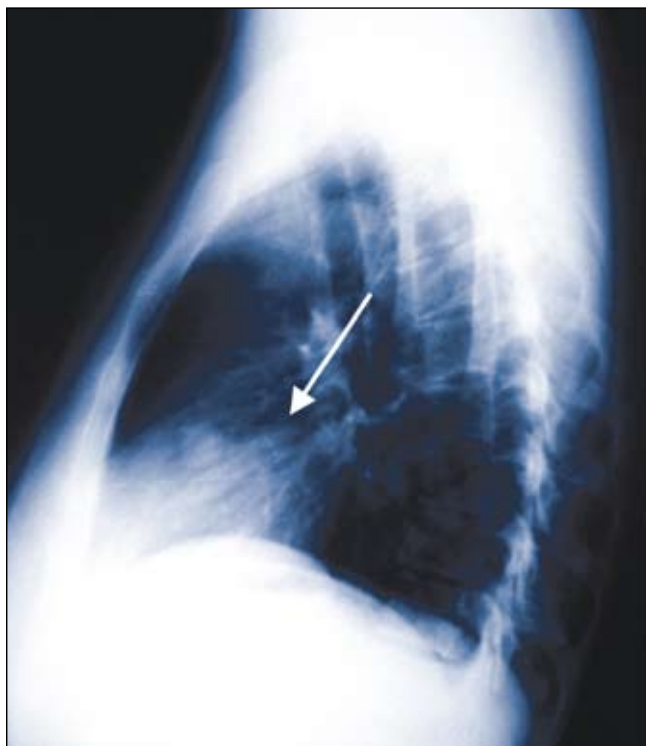
*Fibrobronhoscopia:* fără modificări notabile în zonele explorabile, inclusiv în subsegmentarele de ordinul I ale lingulei. Se efectuează lavaj bronhoalveolar în teritoriul lingulei cu 100 ml ser fiziologic, cu recuperare moderată (rezultat lavaj: citologie diferențială normală, fără celule tumorale, colorație Ziehl-Neelsen negativă, rară floră microbiană).

Diagnosticul diferențial în această etapă a luat în discuție și alte posibile etiologii ale nodulului pulmonar, pentru fiecare din ele încercându-se identificarea de argumente pro și contra:

Figura 1a. Radiografie toracică incidență frontală



Figura 1b. Radiografie toracică profil stâng



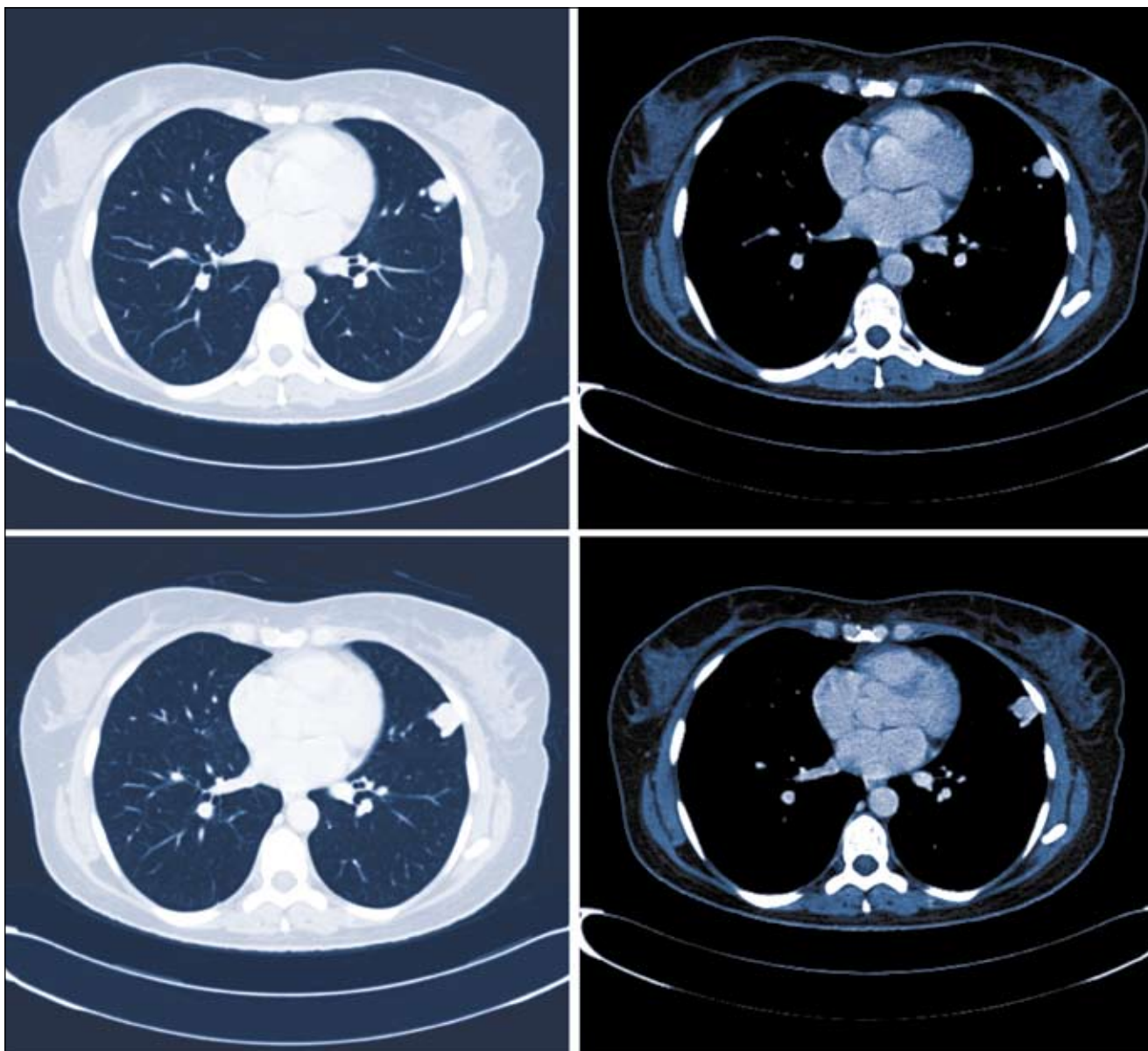
- neoplasm primitiv pulmonar:
  - pro: caracterele Rx ale leziunii; apariția sa relativ recentă; incidență mare a acestei boli;
  - contra: pacientă nefumătoare, citologie din lavaj fără celule tumorale.
- metastază de la un neoplasm extratoracic:
  - pro: nodul bine delimitat; asocierea cu multe boli cu potențial malign (sân, ovar, uter) sau manifestări posibil para-neoplazice (neurologice, hematologice);
  - contra: citologie din lavaj fără celule tumorale; investigații recente care fac puțin probabile alte neoplazii (consult ginecologie, mamografie).
- tumoră pulmonară benignă (hamartom, hamartocandrom etc.):
  - pro: aspectul Rx cu posibilă calcificare centrală;
  - contra: lipsa evidențierii pe Rx anterioare.
- tuberculum:

Figura 2. Traseul EKG (DI, DII, DIII, avR, avL, avF)



- pro: incidență mare a tuberculozei în țara de origine; posibilă calcificare centrală;
  - contra: absența BAAR în lavajul bronhoalveolar (contra-argument relativ).
  - malformație vasculară în cadrul bolii Rendu-Osler:
    - pro: malformație vasculară posibil prezentă în această boală;
    - contra: lipsa evidențierii pe Rx anterioare.
  - chist hidatic:
    - pro: aspectul radiologic (opacitate rotundă, omogenă, bine delimitată);
    - contra: mediu urban, lipsa contactului cu animale.
- Examenul CT de torace, abdomen, cerebral (nativ și cu substanță de contrast) (figura 3) efectuat pentru a tranșa între etiologiile sus-menționate a evidențiat următoarele:
- în segmental lingular superior se evidențiază o formațiune expansivă ovoidală net conturată cu diametre maxime aproximativ de 2,1/2,1/1,7 cm localizată subpleural. Marginile leziunii sunt rotunjite, ușor lobulate. Formațiunea este conectată la un ram venos și la un ram arterial pulmonar, ambele cu traiect aberant și este hipercaptantă pentru substanța de contrast. Același aspect se remarcă și la nivelul micronodulului satelit. Un alt nodul satelit infracentimetric (diametrul maxim, de aproximativ 0,9 cm) este situat în segmentul lingular inferior. Alți doi micronoduli cu diametre maxime aproximative

Figura 3. Examen CT torace cu substanță de contrast (fereastră pentru plămân și mediastin)



0,5-0,6 cm se situează în segmental posterobazal stâng. Adenopatii pretraheale și laterotraheale drepte. Ficat, splină, pancreas, glande suprarenale, rinichi, colecist, căi biliare intra- și extrahepatice de aspect CT normal; fără adenopatii sau lichid de ascită în cavitatea peritoneală. Uter mărit de volum în latero-versie dreaptă; chist anexial drept cu pereți subțiri și regulați cu diametre maxime de aproximativ 4,7/3,3 cm. Fără procese expansive sau alte modificări heterodense dezvoltate intracerebral; sistem ventricular simetric, cu dimensiuni normale, situat pe linia mediană.

*Concluzii:* nodulii pulmonari stângi reprezintă malformații arterio-venoase în cadrul bolii Rendu-Osler.

În contextul clinic și paraclinic descris mai sus, diagnosticul final a fost cel de "malformație arterio-venoasă pulmonară în cadrul bolii Rendu-Osler. Poliglobulie în observație etiologică".

Deoarece pacienta, până la această vârstă, nu a prezentat sângerare din malformațiile vasculare intrapulmonare (inclusiv în perioada sarcinii), s-a optat pentru expectativă fără tratament. În cazul apariției hemoptiziilor, pacienta are indicație pentru arteriografie pulmonară și embolizare de urgență.

## Discuții

*Definiție; caractere generale ale bolii Rendu Osler; epidemiologie*

Boala Rendu Osler Weber - cunoscută ca și telangiectazia ereditară hemoragică (TEH) - este o afecțiune genetică, cu transmitere autozomal-dominantă, caracterizată prin triada: telangiectazii, epistaxis recurent și istoric familial pozitiv<sup>(1,2)</sup>. Cauza majoră a morbidității și mortalității este reprezentată de malformațiile arteriovenoase multiple la nivel pulmonar, cerebral, gastrointestinal, hepatic,acompaniate de hemoragiile la acest nivel<sup>(2)</sup>.

Această afecțiune are un spectru larg de prezentare, pacienții pot fi asimptomatici la orice vârstă sau pot prezenta afectare multiplă de organ.

Tratamentul constă în managementul hemoragiei, implicând tratament medicamentos sau chirurgical, precum și managementul chirurgical al malformațiilor arterio-venoase.

Prognosticul afecțiunii variază în funcție de severitatea simptomatologiei.

Incidența raportată este de 1-2 cazuri/100.000 de locuitori, cu o prevalență în populație de 1-2/10.000 de locuitori<sup>(3)</sup>.

Tabelul I. Corelații genotip-fenotip

| Genă afectată | Tip TEH | Manifestări fenotipice  |
|---------------|---------|-------------------------|
| ENG           | Tip I   | MAV pulmonare           |
| ALK1          | Tip II  | MAV hepatice, HTP       |
| SMAD4         |         | Polipoză juvenilă ± TEH |

TEH - telangiectazie ereditară hemoragică; MAV - malformație arterio-venoasă; HTP - hipertensiune pulmonară

### Fiziopatologie

Manifestările clinice ale afecțiunii sunt cauzate de dezvoltarea unei vascularizații anormale: telangiectazii, malformații arteriovenoase și aneurisme<sup>(3)</sup>.

Defectul genetic implică prezența uneia dintre următoarele două gene<sup>(3,4)</sup>: ENG sau ALK1, care determină apariția TEH tip I, respectiv TEH tip II.

Ambele gene sunt receptori pentru TGF beta (transforming growth factor beta) și au rol în transcripția proteinelor la nivelul celulelor endoteliale, în repararea țesuturilor și în angiogeneză.

Studiul ulterior a mai descoperit o genă: SMAD4 (1-2% dintre pacienții diagnosticați cu TEH și 10% dintre pacienții suspecți de această boală, dar ale căror teste genetice au ieșit negative pentru mutațiile celorlalte două gene prezintă o mutație a acestei gene SMAD4).

Genotipul TEH tip I se manifestă fenotipic mai frecvent cu malformații arteriovenoase (MAV) pulmonare, în timp ce genotipul TEH tip II se manifestă fenotipic prin MAV hepatice, hipertensiune pulmonară în absența unui șunt vascular sever, iar mutația SMAD4 se manifestă prin TEH combinată cu polipoză juvenilă sau doar prin polipoză juvenilă (tabelul I)<sup>(5)</sup>.

### Manifestări clinice

Pot fi foarte variate<sup>(6)</sup>, dar sunt afectate în general următoarele:

#### ■ Mucoasa nazală:

- epistaxisul este cea mai frecventă manifestare a TEH (la 90% din pacienți);

- frecvența manifestării este variabilă;

- apare de obicei înaintea decadei a doua de viață;

- în 10-30% din cazuri sunt necesare transfuzii de sânge;

- 50% din pacienți necesită tratament chirurgical.

#### ■ Tract gastrointestinal:

- tulburările TEH la acest nivel survin de obicei mai tardiv decât epistaxisul;

- la 10-40% din pacienți hemoragia GI recurentă este nedureroasă, însă majoritatea pacienților prezintă dureri abdominale ce pot fi datorate unei tromboze la nivelul MAV gastrointestinale.

#### ■ Pulmonar:

- MAV pulmonară este prezentă la 15-33% din pacienții cu TEH;

- simptomele pot fi dispneea și intoleranța la efort, dar majoritatea pacienților cu MAV pulmonare nu prezintă simptome respiratorii semnificative;

- MAV poate cauza șunt dreapta-stânga, determinând cianoză, hipoxemie și policitemie secundară;

- posibilitate crescută de embolie septică la nivelul vascularizației pulmonare;

- hemoptizia este rezultatul telangiectaziilor de la nivelul traheei și bronhiilor sau fistulelor AV pulmonare; apare de obicei în jurul decadei a treia sau a patra de viață;

- migrenele sunt prezente la 13-50% din pacienți (cauza este neclară, dar migrenele se asociază mai frecvent cu MAV pulmonară);

#### ■ SNC:

- implicarea neurologică apare la 8-12% dintre pacienți;

- simptomele uzuale: cefalee, convulsii, simptome neurologice focale (paraplegie, paralizie);

- apariție frecventă de AVC și abcese cerebrale datorate trombilor sau embolilor septici<sup>(7)</sup>;

- pacienții netratați au un risc anual de 2% de AVC și 1% de abces cerebral.

#### ■ Hepatic:

- 40% din pacienți pot avea afectare hepatică (de obicei, asimptomatică);

- simptomatologia: durere la nivelul hipocondrului drept, icter, simptome de insuficiență cardiacă, hemoragii de la nivelul varicelor esofagiene, ciroza atipică.

#### ■ Tulburări de vedere:

- provocate de hemoragiile intraoculare;

- simptome: lacrimi hemoragice datorită telangiectaziilor conjunctivale.

#### ■ Astenie fizică din cauza anemiei feriprive.

■ Femeile gravide cu TEH cu MAV pulmonare netratate au risc înalt de hemoragii pulmonare și de complicații cerebrale. În cazul MAV pulmonare sub tratament gravidele nu par a avea riscuri mai mari de hemoragii pulmonare pe durata sarcinii decât cele care nu au asemenea malformații<sup>(8)</sup>.

### Diagnostic pozitiv

Diagnosticul TEH se stabilește pe baza a trei din următoarele criterii<sup>(9)</sup>:

#### ■ Epistaxis spontan sau recurent;

■ Telangiectazii cutaneomucoase la nivelul buzelor, cavității orale, degetelor, nasului;

■ Malformații arteriovenoase viscerale: pulmonar, cerebral, hepatic, spinal, gastrointestinal;

#### ■ Istoric familial pozitiv.

■ Diagnostic de certitudine: prezența a 3-4 criterii.

■ Diagnostic posibil/suspect: prezența a 2 criterii.

■ Diagnostic improbabil: <2 criterii.

Odată stabilit diagnosticul de certitudine pe baza criteriilor clinice, se recomandă efectuarea testelor genetice pentru ENG și ALK1 (analiza secvențială/detectarea mutațiilor; duplicarea/analiza delețiilor), prin PCR și/sau MLPA (multiple ligation-dependent probe amplification).

La suspexii de TEH pe baza criteriilor clinice și la care nu s-a putut identifica mutația ENG sau AKL1 și la pacienții cu polipi intestinali se pot efectua teste genetice pentru detectarea mutației SMAD4.

### Diagnostic diferențial<sup>(6,8)</sup>

- Epistaxis și telangiectazii la indivizi sănătoși.
- Boala von Willebrand: epistaxis recurent pe fond de diateză hemoragică.
- Sindromul CREST: afectare esofagiană, calcinoză, sindrom Raynaud, sclerodactilie, telangiectazie.
- Ataxie-telangiectazie: ataxie cerebeloasă progresivă, apraxie oculomotorie, coreoatetoză, infecții recurente, telangiectazii conjunctivale, imunodeficit, risc crescut de malignitate (leucemie, limfom).
- Telangiectazie ereditară benignă: telangiectazii diseminate (față, gât, membre superioare, trunchi).
- Acnee rozacee.
- Dermatomiozită.
- Sclerodermie.
- Sarcină.
- Boli hepatice cronice: „stelute vasculare“ pe față, torace, periombilical.

### Tratament

Tratamentul TEH se realizează în momentul în care afecțiunea determină o problemă semnificativă (epistaxis recurent) sau când există un risc mare de accident vascular cerebral sau alte accidente hemoragice grave<sup>(11)</sup>.

Tratamentul depinde de mărimea și localizarea hemoragiei:

■ Epistaxis: prima măsură de tratament este umidifierea aerului și aplicarea unui tamponament nazal. În cazul eșecului primei terapii, se poate încerca terapia cu laser (de preferat), cauterizare electrică/chimică - în ședințe repetate. Termoplastia septală este indicată în cazul eșecului terapiei cu laser. Embolizarea se utilizează ca ultimă măsură de tratament în epistaxis, fiind, de asemenea, o măsură temporară (este eficientă numai pentru 6-8 săptămâni).

■ Telangiectazii la nivelul tegumentelor: se pot trata prin terapie laser dacă există hemoragii importante sau motive cosmetice.

■ MAV la nivelul stomacului și intestinului: hemoragiile se tratează numai dacă cauzează anemie prin: terapie marțială, transfuzii de sânge, tratamente endoscopice, fotocoagulare, laser, tratament hormonal, rezecție chirurgicală sau bureți de fibrină.

■ MAV la nivel pulmonar sau cerebral: malformațiile trebuie tratate înainte să cauzeze probleme majore de sănătate prin embolizare (pentru plămâni)<sup>(12-18)</sup> sau chirurgical/embolizare/chirurgie stereotactică (pentru creier)<sup>(19,20,21)</sup>. MAV sunt tratate în funcție de mărime, structură și localizare.

■ MAV hepatice: de obicei, MAV hepatice sunt asimptomatice, dar pot duce în unele cazuri la insuficiență cardiacă, fibroză hepatică, insuficiență hepatică. Se tratează<sup>(11,21,22)</sup> numai dacă există semne de insuficiență hepatică sau cardiacă. Un număr mic de cazuri necesită transplant hepatic.

■ Sarcina: femeile însărcinate sunt tratate de TEH în semestrul II<sup>(8,10)</sup>.

■ Screening.

■ Plămânul și SNC-ul sunt singurele aparate asociate cu TEH la care este nevoie de screening și prevenție presimp-tomatică.

■ Pulmonar - screening-ul depinde de vârstă și simptome<sup>(23-27)</sup>:  
- în copilărie: se măsoară SpO<sub>2</sub> zilnic timp de 1-2 ani (atât în poziție șezândă, cât și în decubit dorsal);

- >10-12 ani și adulți: ecocardiografie - este un test foarte sensibil, ratează foarte puține MAV; după orice rezultat pozitiv este nevoie de un CT torace pentru a se decide cine trebuie și cine nu trebuie supus embolizării;

- femeile însărcinate cunoscute cu TEH și care nu au fost supuse unei evaluări recente pentru MAV pulmonare trebuie supuse unui screening imediat la debutul sarcinii<sup>(8,10)</sup>.

■ SNC - se recomandă efectuarea primului RMN +/- gadolinium devreme în cursul vieții și dacă acesta este normal, se poate efectua un al doilea RMN la maturitate<sup>(11,21)</sup>.

Supravegherea pacienților cu HHT presupune<sup>(11,28)</sup>: evaluare anuală la medicul de familie, efectuarea unei hemoleu-co-grame anual (pentru detectarea anemiei). Pentru MAV pulmonare: pulsoximetrie la copii; ecocardiografie cu substanță de contrast după vârsta de 10 ani; apariția substanței de contrast pe partea stângă a inimii după 4-8 cicluri cardiace sau prezența unui șunt intracardiac trebuie evaluate apoi prin AngioCT torace. Trebuie efectuat screening periodic pentru polipi intestinali/modificări de tip malign la cei cu polipoză juvenilă.

### Particularitatea cazului

Cazul prezentat întrunește criteriile de diagnostic pozitiv de certitudine enunțate mai sus. Este surprinzător faptul că diagnosticul de malformație arteriovenoasă pulmonară nu a fost stabilit anterior, cu toate că existau date clinice și de istoric familial pozitiv.

Rămân totuși câteva elemente discordante de ordin clinic și paraclinic care nu pot fi explicate în contextul acestei boli, ce ridică mai degrabă problema coexistenței unei alte afecțiuni de tip autoimun (leziune ischemică cerebeloasă dreaptă, leziuni degenerative periventriculare, tiroidită cronică autoimună). De asemenea, poliglobulia prezentă de mai mulți ani la pacienta noastră, în absența unei hipoxemii cronice prin șunt important intrapulmonar legat de malformațiile vasculare, nu a putut fi explicată, fiind probabil legată de o altă condiție morbidă asociată.

Faptul că radiografiile anterioare nu au identificat nodulul pulmonar s-ar putea datora dimensiunilor prea mici ale acestuia la data efectuării precedentului control (în urmă cu 7 ani) sau unor condiții tehnice improprie de efectuare/interpretare a examenului.

Drept conduită terapeutică, se impune monitorizarea clinică și paraclinică a bolnavei, cu embolizare de urgență în cazul apariției hemoptiziilor. Pentru fiul pacientei se impune screening pulmonar și cerebral pentru depistarea unor eventuale manifestări ale aceleiași boli.

### Concluzii

În diagnosticul diferențial al nodulilor pulmonari (unici sau multipli), trebuie avută în vedere și această entitate rară - cea a malformațiilor vasculare arterio-venoase pulmonare. În cazul pacienților cu boală Rendu-Osler Weber cunoscută, această asociere este notorie, însă la pacienții la care boala nu este încă diagnosticată (manifestări fruste, istoric familial insuficient explorat), această etiologie a nodulilor este mult mai dificil de avut în vedere în diagnosticul diferențial.

## Bibliografie

1. Gallione C.J., Repetto G.M., Legius E., Rustgi A.K., Schelley S.L., Tejpar S., Mitchell G., Drouin E., Westermann C.J., Marchuk D.A., A combined syndrome of juvenile polyposis and hereditary haemorrhagic telangiectasia associated with mutations in MADH4 (SMAD4). *Lancet*. 2004;363:852-9. [PubMed: 15031030].
2. Brusgaard K., Kjeldsen A.D., Poulsen L., Moss H., Vase P., Rasmussen K., Kruse T.A., Hørder M., Mutations in endoglin and in activin receptor-like kinase 1 among Danish patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Clin Genet*. 2004;66:556-61. [PubMed: 15521985].
3. Gedge F., McDonald J., Phansalkar A., Chou L.S., Calderon F., Mao R., Lyon E., Bayrak-Toydemir P., Clinical and analytical sensitivities in hereditary hemorrhagic telangiectasia testing and a report of de novo mutations. *J Mol Diagn*. 2007;9:258-65. [PubMed: 17384219].
4. Olivieri C., Pagella F., Semino L., Lanzarini L., Valacca C., Pilotto A., Corno S., Scappaticci S., Manfredi G., Buscarini E., Danesino C., 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. [PubMed: 17786384].
5. Kjeldsen A.D., Møller T.R., Brusgaard K., Vase P., Andersen P.E., Clinical symptoms according to genotype amongst patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Intern Med*. 2005;258:349-55.
6. McDonald J., Pyeritz R., Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia in Pagon RA, Bird TD, Dolan CR et al, editors. GeneReviews [Internet], Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993. Bookshelf ID: NBK1351 PMID: 20301525, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1351/>.
7. Mohler E.R., Monahan B., Cauty M.D., Flockhart D.A., Cerebral abscess associated with dental procedure in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Lancet* 1991; 338:508-509.
8. Shovlin C.L., Winstock A.R., Peters A.M. et al., Medical complications of pregnancy in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Quart J Med* 1995; 88:879-887.
9. Shovlin C.L., Guttmacher A.E., Buscarini E., Faughnan M.E., Hyland R.H., Westermann C.J., Kjeldsen A.D., Plauchu H., Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet*. 2000;91:66-7. [PubMed: 10751092].
10. Swinburne A.J., Fedulla A.J., Gangemi R., Mijangos J.A., Hereditary telangiectasia and multiple pulmonary arteriovenous fistulas: Clinical deterioration during pregnancy. *Chest* 1986; 89:459-460.
11. Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, Fourth Edition 2005, Elsevier Saunders Philadelphia, Pennsylvania 19106, ISBN 0-7216-0327-0 (2 Volume Set).
12. Haitjema T., Overtom T., Westermann C., Lammers J., Embolisation of pulmonary arteriovenous malformations: Results and follow-up in 32 patients. *Thorax* 1995; 50:719-723.
13. Lee D., White R., Egglin T. et al., Embolotherapy of large pulmonary arteriovenous malformation: Long term results. *Ann Thorac Surg* 1997; 64:930-940.
14. Shovlin C., Jackson J., Pulmonary arteriovenous malformations and aneurysms. In: Gibson J, Geddes D, Costabel U, et al ed. *Respiratory Medicine*, 3rd ed. London: Harcourt; 2003:1773-1788.
15. Chow L.-C., Chow W.-H., Ma K.-F., Pulmonary arteriovenous malformation: Progressive enlargement with replacement of the entire right middle lobe in a patient with concomitant mitral stenosis. *Med J Aust* 1993; 158:632-634.
16. Vase P., Holm M., Arendrup H., Pulmonary arteriovenous fistulas in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Acta Med Scand* 1985; 218:105-109.
17. Andersen P., Kjeldsen A., Oxhøj H. et al., Embolotherapy for pulmonary arteriovenous malformations in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Acta Radiol* 1998; 39:723-726.
18. Cottin V., Plauchu H., Bayle J. et al., Pulmonary arteriovenous malformations in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:994-1000.
19. Fulbright R.K., Chaloupka J.C., Putman C.M. et al., MR of hereditary hemorrhagic telangiectasia: Prevalence and spectrum of cerebrovascular malformations. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19:477-484.
20. Morgan T., McDonald J., Anderson C., Ismail M., Miller F., Mao R., Madan A., Barnes P., Hudgins L., Manning M., Intracranial hemorrhage in infants and children with hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome). *Pediatrics*. 2002;109:E12.
21. Begbie M.E., Wallace G., Shovlin C.L., Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): A view from the 21st century. *Postgrad Med J* 2003; 79:18-24.
22. Piantanida M., Buscarini E., Dellavecchia C. et al., Hereditary haemorrhagic telangiectasia with extensive liver involvement is not caused by either HHT1 or HHT2. *J Med Genet* 1996; 33:441-443.
23. Nanthakumar K., Graham A.T., Robinson T.I., Grande P., Pugash R.A., Clarke J.A., Hutchison S.J., Mandzia J.L., Hyland R.H., Faughnan M.E., Contrast echocardiography for detection of pulmonary arteriovenous malformations. *Am Heart J*. 2001;141:243-6.
24. Haitjema T., Disch F., Overtom T.T.C. et al., Screening family members of patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Am J Med* 1995; 99:519-524.
25. Kjeldsen A.D., Oxhøj H., Andersen P.E. et al., Pulmonary arteriovenous malformations: Screening procedures and pulmonary angiography in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Chest* 1999; 116:432-439.
26. Trembath R., Thomson J., Machado R., et al., Clinical and molecular features of pulmonary hypertension in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2001; 345:325-334.
27. Mager J., Zanen P., Verzijbergen F. et al., Quantification of right to left shunt with 99mTc labeled albumin macroaggregates and 100% oxygen in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Clin Sci* 2002; 102:127-134.
28. Haitjema T., Westermann C.J.J., Overtom T.T.C. et al., Hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome), new insights in pathogenesis, complications, and treatment. *Arch Intern Med* 1996; 156:714-719.