

Στοματικές εκδηλώσεις της κληρονομικής αιμορραγικής τελεαγγειεκτασίας. Αναφορά περιστατικού.

Ν. ΔΗΜΗΤΡΙΑΔΗΣ¹

Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia. Oral manifestations. Case report.

N. DIMITRIADIS¹

Περίληψη

Η ύπαρξη μεγάλου αριθμού συστηματικών νόσων με κλινικές εκδηλώσεις από το στοματικό βλεννογόνο υποχρεώνει τον οδοντίατρο να βρίσκεται σε θέση να κάνει μια έγκαιρη διάγνωση αυτών και να κατευθύνει τον ασθενή σε ιατρό κατάλληλης ειδικότητας. Το περιστατικό που αναφέρεται σε αυτό το άρθρο παρουσιάζει τις στοματικές εκδηλώσεις μιας, αρκετά, σπάνιας νόσου, της κληρονομικής αιμορραγικής τελεαγγειεκτασίας ή νόσου των Rendu-Osler-Weber. Η ασθενής με μη διαγνωσμένη αρχικά νόσο, παρουσιάστηκε με ασυνήθιστη εντόπιση στην υπερώα, φοβούμενη νεοπλασία. Η διάγνωση πιθανολογήθηκε από την κλινική εξέταση και το ιστορικό, και επιβεβαιώθηκε αργότερα με τη διαπίστωση σπλαγχνικής εντόπισης. Γίνεται βιβλιογραφική ανασκόπηση και παρουσιάζεται η παθοφυσιολογία της νόσου, τα κυριότερα συμπτώματα, ενώ δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στην κλινική εικόνα των στοματικών αλλοιώσεων και στα διαγνωστικά κριτήρια της νόσου, σε σχέση με τη συμμετοχή του οδοντίατρου στην πιθανή διάγνωσή της.

Summary

Due to the fact that many systemic diseases have a variety of clinical manifestations in the oral cavity, the dentist should be in position to recognize them, accurately, and to guide the patient to a proper source of treatment. The case reported in this article concerns a middle-aged woman who was presented with an unusual papilloform lesion located in the palate. The possible diagnosis of hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT), also known as Rendu-Osler-Weber disease, was made after the clinical examination and the medical history of the patient and was confirmed later, after the detection of visceral lesions too. The disease is characterized by multiple cutaneous and mucosal telangiectasia who tend to bleed easily after slight trauma as well as by bigger occult visceral arteriovenous malformations (AVMs) with potentially severe complications, if they don't be properly evaluated or treated in time. A brief review exposes the pathophysiology of the disease and the main symptoms are presented while special attention is given to the clinical image of the intraoral lesions and to the diagnostic criteria of the disease, in relation to the participation of the dentist in a probable diagnosis.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Κληρονομική αιμορραγική τελεαγγειεκτασία, HHT, Νόσος Rendu- Osler- Weber, Επίσταξη, Αλλοιώσεις στοματικού βλεννογόνου.

KEY WORDS: Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia, HHT, Rendu- Osler- Weber Disease, Epistaxis, Mucosal lesions in oral cavity.

Εισαγωγή

Η κληρονομική αιμορραγική τελεαγγειεκτασία (HHT, Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia), επίσης γνωστή και ως νόσος των Rendu- Osler- Weber, είναι ένα αυτοσωμικά κληρονομούμενο κατά τον επικρατούμενο χαρακτήρα νόσημα, το οποίο χαρακτηρίζεται από αγγειακές δυσπλασίες που αιμορραγούν εύκολα υπό μορφή τελεαγγειεκτασιών του δέρματος και των βλεννογόνων και/ή μεγαλύτερων αρτηριοφλεβικών δυσπλασιών σε διάφορα όργανα¹⁻³. Ως οντότητα εντάσσεται στις αιμορραγικές καταστάσεις που οφείλονται σε αγγειακές βλάβες λόγω συγγενών αιτιών (Πίνακας I).

Παρόλο που η διάγνωση της HHT δε γίνεται συχνά στην οδοντιατρική πράξη, η ικανότητα αναγνώρισής της είναι σημαντική, διότι είναι πολύ συχνή η εντόπιση των τελεαγγειεκτασιών στο στοματικό βλεννογόνο και αρκετά συχνή η αιμορραγία τους. Η εντόπιση τους στη στοματική κοιλότητα νοσούντων, αναφέρεται σε υψηλό ποσοστό που κυμαίνεται από 58% έως 79%^{2,4} (Πίνακας II). Στην ελληνική βιβλιογραφία οι αναφορές είναι λίγες^{5,6}.

Η συχνότητα εμφάνισης της HHT εκτιμάται σε 1 ή 2 περιστατικά ανά 100.000 πληθυσμού. Πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες στη Γαλλία, Δανία και Ιαπωνία αποκάλυψαν επίπτωση της τάξεως του 1:5-8.000⁷⁻¹⁰,

αν και το ποσοστό εμφανίζεται αυξημένο σε ορισμένες γεωγραφικές περιοχές^{2,3}. Σπανίως εμφανίζεται προ της εφηβείας ή στη μαύρη φυλή, ενώ παρουσιάζει την ίδια διακύμανση στα δύο φύλα²⁻⁴.

Αναφορά περιστατικού

Γυναίκα, 62 ετών, προσήλθε στο οδοντιατρείο για καθιερωμένο οδοντιατρικό έλεγχο εξαμήνου και απομάκρυνση τρυγίας. Η ασθενής δεν είχε μόνιμο θεράποντα οδοντίατρο, λόγω της φύσεως του επαγγέλματός της, που την υποχρέωνε σε συνεχή ταξίδια με συχνές διαμονές στο εξωτερικό. Βασικός λόγος της επίσκεψής της, όπως δήλωσε, ήταν μόρφωμα στην υπερώα που ανακάλυψε η ίδια προ τριετίας και της προκαλούσε αρχικά δυσανεξία και αργότερα φόβο για πιθανό "καρκίνο του στόματος", δεδομένου ότι επέμενε επί μακρόν, μεγάλωνε σε μέγεθος και αιμορραγούσε συχνά. Από τη λήψη του ιατρικού ιστορικού αναφέρθηκε διαγνωσμένη σιδηροπενική αναιμία, πιθανώς, από αναφερόμενες συχνές, αυτόματες ρινορραγίες. Ως επακόλουθο της αναιμίας, η ασθενής ανέφερε καταβολή δυνάμεων και εύκολη σωματική κόπωση, παρά τη διαλείπουσα λήψη σκευασμάτων σιδήρου, ενώ δε λάμβανε κανενός άλλου είδους φαρμακευτική αγωγή. Από το οδοντιατρικό ιστορικό προέκυψε ότι δεν παρουσίασε παρόμοιες αλλοιώσεις στο παρελθόν. Κατά τη στοματολογική εξέταση του στόματος εντοπίστηκε σαφώς υπεγερμένο, στρογγυλό, περιχαρακωμένο, θηλωματώδες μόρφωμα, στο μέσο της οπίσθιας μοίρας της σκληρής υπερώας, με διάμετρο περίπου 1,5 εκατοστό. Ο βλεννογόνος που το κάλυπτε ήταν λείος, ελαφρά ιριδιζόν, με έντονα ερυθρό εξελκωμένο κέντρο και περιβάλλονταν, σαφώς, από ερυθρηματώδη άλω (Εικόνα 1). Στην ψηλάφηση ήταν ευπίεστο, ανώδυνο και παρουσίαζε σύντομη αιμορραγία μικρής έκτασης από το κέντρο του. Κατά την εξέταση του υπόλοιπου στοματικού βλεννογόνου διαπιστώθηκε μικρότερο, ελαφρώς υπεγερμένο, μη εξελκωμένο θηλωματώδες μόρφωμα, ιριδιζούσας χροιάς στην κορυφή της ραχιαίας επιφάνειας της γλώσσας, καθώς και αρκετά διάσπαρτα εξέρυθρα μη υπεγερμένα μικρά στίγματα στην ίδια περιοχή (Εικόνα 2). Η κλινική εξέταση, οι συχνά επαναλαμβανόμενες αυτόματες ρινορραγίες, η μη ανατάξιμη αναιμία παρά τη λήψη σιδήρου, συνηγορούσαν υπέρ της ύπαρξης κάποιας αιμορραγικής διαταραχής, πιθανόν αγγειακής φύσεως, με πιθανότερη διάγνωση την κληρονομική αιμορραγική τελεαγγειεκτασία, παρά το γεγονός ότι η ασθενής δεν ανέφερε οικογενειακό ιστορικό ούτε εμφάνιζε αντίστοιχες αλλοιώσεις στο δέρμα του προσώπου και των άνω άκρων. Η ασθενής μάλλον ανακουφισμένη από τον αποκλεισμό της κακοήθους νεοπλασίας, και λόγω της περιορισμένης χρονικά παραμονής της στη χώρα δεν προέβη σε περαιτέρω έλεγχο και δε δέχθηκε αφαίρεση των αλλοιώσεων για ιστολογική εξέταση, παρά την επισήμανση πιθανών επιπλοκών

ΠΙΝΑΚΑΣ I

Αίτια αιμορραγικών διαταραχών

| |
|------------------------------------|
| — Θρομβοκυττοπενία |
| — Θρομβοκυττοπάθεια |
| — Διαταραχές πήξης |
| — Υπέρμετρη ινωδολυση |
| — Αγγειακές βλάβες: Επίκτητα αίτια |
| Συγγενή αίτια: HHT |

ΠΙΝΑΚΑΣ II

Επιπολασμός αγγειακών αλλοιώσεων της HHT στα διάφορα όργανα²

| Συστηματικές εντοπίσεις | Επιπολασμός, % |
|------------------------------------|----------------|
| ΤΕΛΕΑΓΓΕΙΕΚΤΑΣΙΕΣ | |
| Ρινικός βλεννογόνος | 68-100 |
| Στοματικός βλεννογόνος | 58-79 |
| Πρόσωπο | 30-63 |
| Κορμός | 13-89 |
| Άκρα | 25-67 |
| Επιπεφυκότας/ Αμφιβληστροειδής | 45 |
| Πεπτικός σωλήνας | Άγνωστο |
| ΑΡΤΗΡΙΟΦΛΕΒΩΔΕΙΣ ΔΥΣΠΛΑΣΙΕΣ | |
| Πνευμονικές | 14-30 |
| Εγκεφαλικές | 10-20 |
| Ήπαρ | 15-30 |



Εικ. 1: Κλινική εικόνα τελαγγειεκτασίας στην υπερώα..



Εικ. 2: Κλινική εικόνα τελαγγειεκτασιών στη γλώσσα..

μιας τέτοιας κατάστασης. Ένα τρίμηνο αργότερα νοσηλεύθηκε για μέλαινες κενώσεις στο Παρίσι, όπου επιβεβαιώθηκε η διάγνωση, όπως μας ενημέρωσε η ίδια, με ενδοσκόπηση και ανεύρεση τελαγγειεκτασιακών αλλοιώσεων στο στομάχι και επιβεβαιώθηκε η ίδια φύση των στοματικών εκδηλώσεων.

Παθοφυσιολογία

Οι κύριες χαρακτηριστικές αλλοιώσεις της ΗΗΤ είναι οι μακροσκοπικά εμφανείς τελαγγειεκτασίες του δέρματος και των βλεννογόνων. Πρόκειται για αλλοιώσεις διαμέτρου 1-2 mm, που αποτελούνται από διευρυσμένα αγγεία, τα οποία ενώνουν, απευθείας, μια αρτηρία με μια φλέβα. Πιθανώς αποτελούν εντοπισμένα διασταλμένα μετατριχοειδή φλεβίδια, με αποτέλεσμα την απευθείας σύνδεση με αρτηρίδια, παρακάμπτοντας το τριχοειδές δίκτυο¹¹. Σε πλήρως αναπτυγμένες τελαγγειεκτασίες τα φλεβίδια είναι κισσοειδώς διατεταμένα, εκτείνονται σε ολόκληρο το δέρμα ή το βλεννογόνο και το τοίχωμά τους στερείται ελαστικών ινών, ενώ υπάρχουν λείες μυϊκές ίνες³. Αυτή η διαμόρφωση έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία μικρών αγγειακών χώρων που εύκολα αιμορραγούν. Η εμφάνισή τους στο ρινικό

βλεννογόνο σε υψηλό ποσοστό (Πίνακας II) εξηγεί την επίσταξη ως κύριο σύμπτωμα και ως ένα από τα διαγνωστικά κριτήρια της νόσου.

Οι αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες φαίνεται να σχετίζονται μόνο με ορισμένες μορφές της νόσου και δεν είναι εμφανείς γιατί αφορούν σπλαχνικά όργανα³. Η συχνότητά τους είναι πολύ μεγαλύτερη απ' ό τι πιστεύονταν παλαιότερα⁷. Πρόκειται για μεγαλύτερες δυσπλασίες, διαμέτρου έως αρκετών εκατοστών, που αποτελούνται από αγγειακούς χώρους με λεπτό τοίχωμα, παρακάμπτοντας το τριχοειδές σύστημα και έχουν μονή ή πολλαπλή τροφοφόρο αρτηρία². Δεν έχει περιγραφεί ένα μεμονωμένο παθογνωμονικό χαρακτηριστικό της ΗΗΤ.

Ως πιθανοί παθογενετικοί μηχανισμοί έχουν προταθεί η ύπαρξη βλαβών στις διακυτταρικές συνδέσεις του ενδοθηλίου, η έλλειψη ελαστικών ινών και η ανεπάρκεια της στοιβάδας λείων μυϊκών κυττάρων που περιβάλλουν τα αγγεία^{12,13}.

Γενετικές έρευνες έφεραν καινούρια γνώση στα αίτια της ΗΗΤ. Μεταλλάξεις σε τουλάχιστον δύο γονίδια σχετίζονται με δύο τύπους της νόσου σε διαφορετικές οικογένειες. Στο χρωμόσωμα 9 αναγνωρίστηκε το γονίδιο που κωδικοποιεί την ενδογλίνη (ENG) ως το γονίδιο - στόχος για την αυτοσωμική με τον επικρατούμενα χαρακτήρα κληρονομούμενη ανωμαλία, γνωστή ως ΗΗΤ 1^{1,14}. Ένα άλλο γονίδιο, στο χρωμόσωμα 12, κωδικοποιεί την πρωτεΐνη AVCRL 1 (activin A receptor type II - like I) και έχει αναγνωριστεί ως το υπεύθυνο γονίδιο για την ΗΗΤ 2. Πιθανολογείται, τουλάχιστον, ακόμα ένας επίτοπος. Ο τύπος ΗΗΤ 1 παρουσιάζει μεγαλύτερη συχνότητα πνευμονικών αρτηριοφλεβωδών δυσπλασιών από τον ΗΗΤ 2. Ο τελευταίος έχει πιο ήπιο φαινότυπο με όψιμη εκδήλωση. Η ενδογλίνη, όσο και η AVCRL 1, εκφράζουν μια ομοδιμερή μεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη¹. Το μόριο αυτό εκφράζεται, κυρίως, στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων και αποτελεί τον επιφανειακό υποδοχέα για τον μετατρεπτικό αυξητικό παράγοντα β (TGF-β)^{1,3}. Η ενδογλίνη μέσω του TGF-β μπορεί να επηρεάζει τις λειτουργίες των ενδοθηλιακών κυττάρων που ελέγχονται από τον TGF-β, όπως μετανάστευση, πολλαπλασιασμό, σύνδεση, καθώς και τη σύσταση και οργάνωση της εξωκυττάριας ουσίας¹⁵. Διαταραχή μιας ή περισσότερων από αυτές τις κυτταρικές λειτουργίες μπορεί να οδηγήσει στις αγγειακές δυσπλασίες που παρατηρούνται στους ασθενείς με ΗΗΤ-1¹⁴. Αναφέρεται ότι, σε πειράματα με ποντίκια με έλλειψη των ENG ή ACVRL 1 γονιδίων, η μη ενεργοποίηση του TGF-β, οδηγεί σε ελλiptή αγγειογένεση¹⁶. Ο λεπτομερής τρόπος με τον οποίο οι μοριακές ανωμαλίες οδηγούν στη δημιουργία αγγειακών αλλοιώσεων δεν είναι ακόμα γνωστός.

Κλινική εικόνα

Οι κλινικά εμφανείς τελαγγειεκτασικές αλλοιώ-

σεις στο στόμα εμφανίζονται κυρίως στα χείλη, στη γλώσσα, στην υπερώα, στα ούλα και πιο σπάνια στον υπόλοιπο στοματικό βλεννογόνο^{4,5,17}. Το μέγεθός ποικίλλει από ελάχιστα χιλιοστά έως και 3 εκατοστά, ενώ το χρώμα τους από ελαφρά ιριδίζον έως βαθύ κόκκινο και παρουσιάζουν την τάση να ασπρίζουν όταν πιέζονται. Συνήθως, πρόκειται για ελαφρά υπεγερμένα στίγματα^{4,18} ή περιγεγραμμένες αλλοιώσεις με μορφή οζώδη, θηλωματώδη ή ιστού αράχνης. Σπάνια εμφανίζονται μονήρεις. Ο αριθμός και το μέγεθός τους αυξάνει με την πρόοδο της ηλικίας. Συνήθως, δεν αιμορραγούν αυτόματα, παρά μόνο μετά από τραυματισμό. Σε αρκετές περιπτώσεις παρουσιάζονται ως υπεγερμένες ελκώδεις στρογγυλές αλλοιώσεις, που περιβάλλονται από ερυθρηματώδη άλω και έχουν την τάση αιμορραγίας μετά από τραυματισμό, όπως η βλάβη στην υπερώα του περιστατικού μας (Εικόνα 1).

Συμπτωματολογία

Η επίσταξη είναι το πρώτο σύμπτωμα και παρουσιάζεται συχνά πριν το 10ο έτος της ηλικίας. Επαναλαμβανόμενη επίσταξη παρουσιάζεται στο 50 με 80% των ασθενών με HHT². Στο 50% των ασθενών με επίσταξη η συχνότητα και η σοβαρότητα των ρινορραγιών αυξάνει με την ηλικία. Η ρινορραγία μπορεί να είναι από ανεπαίσθητη έως τόσο σοβαρή, που να απαιτεί χορήγηση σιδήρου (10 - 30%) ή/ και πολλαπλές μεταγίσεις^{2,3}. Στο δέρμα και στους βλεννογόνους οι αλλοιώσεις δεν αιμορραγούν εύκολα, αλλά συνήθως μετά από ελαφρύ τραυματισμό⁴. Με την πάροδο της ηλικίας αυξάνουν σε μέγεθος και αιμορραγούν πιο εύκολα^{2,19}. Συνήθως είναι ορατές κατά τη 2^η και 3^η δεκαετία της

ζωής με αυξανόμενη συχνότητα στην 4^η, όπου οι περισσότεροι ασθενείς εμφανίζουν πλέον πολλαπλές τελεαγγειεκτασιακές αλλοιώσεις. Η κρισιμότητα της έγκαιρης διάγνωσης έγκειται στην πιθανή συνύπαρξη αρτηριοφλεβικών δυσπλασιών που είναι δύσκολο να εντοπιστούν κλινικά, αλλά μπορεί να προκαλέσουν σοβαρότατες επιπλοκές όταν εντοπίζονται στα σπλάχνα (πνεύμονες, εγκέφαλο, πεπτικό), όπως βαριές αιμορραγίες πεπτικού ή αιματοπύσεις, υπαραχνοειδή αιμορραγία, ηπατικές βλάβες, αιμάτωμα ή απόστημα κλπ.³. Οι σπλαχνικές αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες αν και λιγότερο συχνές είναι δυνατό να έχουν αξιοσημείωτη νοσηρότητα και θνησιμότητα, αν δεν αξιολογηθούν και αντιμετωπισθούν έγκαιρα^{2,3}.

Διάγνωση

Η διάγνωση της νόσου στηρίζεται στη βάση των κριτηρίων του Curacao που εδραιώθηκαν από την επιστημονική επιτροπή του Διεθνούς Ιδρύματος για την HHT και συνοψίζονται στον πίνακα 3²⁰. Η συμμετοχή του οδοντιάτρου στην αναγνώριση των δύο πρώτων κριτηρίων είναι δυνατόν να οδηγήσει στη σωστή αντιμετώπιση ενός, πιθανού, ασθενή με παραπομπή αυτού σε ιατρούς κατάλληλης ειδικότητας, δεδομένου ότι τόσο οι πολλαπλές τελεαγγειεκτασίες στο στόμα και το δέρμα όσο και το ιστορικό επίσταξης, μπορούν να διαγνωσθούν από την κλινική οδοντιατρική εξέταση και το ιατρικό ιστορικό του ασθενούς.

Πρέπει να τονιστεί ότι με εξαίρεση στην πιθανή ύπαρξη σιδηροπενικού τύπου αναιμίας, οι λοιπές αιματολογικές εξετάσεις, όπως του πηκτικού μηχανισμού, είναι φυσιολογικές. Τα διαγνωστικά αυτά κριτήρια ανα-

ΠΙΝΑΚΑΣ III

Κριτήρια Curacao¹¹

| | |
|---------------------------------|--|
| ΚΡΙΤΗΡΙΑ | |
| 1. Επίσταξη | Αυτόματες, επαναλαμβανόμενες ρινορραγίες |
| 2. Τελεαγγειεκτασίες | Πολλαπλές, σε χαρακτηριστικές περιοχές: – χείλη – στοματική κοιλότητα – δάκτυλα – ρίνα |
| 3. Σπλαχνικές αλλοιώσεις | ◆ Τελεαγγειεκτασία πεπτικού (με ή χωρίς αιμορραγία) ◆ Αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες – Πνευμόνων – Ήπατος – Εγκεφάλου – Σπονδυλικής Στήλης |
| 4. Οικογενειακό ιστορικό | Ένας συγγενής πρώτου βαθμού με HHT |
| Η διάγνωση της HHT είναι | |
| Οριστική | όταν υπάρχουν τουλάχιστον 3 κριτήρια |
| Πιθανή | όταν υπάρχουν 2 κριτήρια, και |
| Απίθανη | όταν υπάρχουν λιγότερα από 2 κριτήρια. |

μένεται να επαναπροσδιοριστούν όσο η διαγνωστικές μοριακές δοκιμασίες θα γίνονται πιο προσιτές.

Θεραπεία

Θεραπεία, σπανίως, απαιτείται για τις δερματικές αλλοιώσεις. Για αισθητικούς λόγους ή τοπική αιμορραγία, οι τελαγγειεκτασίες θεραπεύονται με λέιζερ. Σε ασθενείς με αλλοιώσεις στο στόμα, κάθε είδους τραυματισμός πρέπει να αποφεύγεται. Πολύ μαλακή οδοντόβουρτσα συνιστάται για την καθημερινή στοματική υγιεινή⁴. Συστηματική χορήγηση αμινοκαπρικού οξέος, ενός αναστολέα της ινοδύλυσης, αναφέρεται ότι είχε επιτυχή αποτελέσματα στην αναστολή της αιμορραγίας^{21,22}. Προτάθηκε, επίσης, η συστηματική χορήγηση οιστρογόνων, αλλά δεν αποδείχθηκε αποτελεσματική. Σε σοβαρές καταστάσεις μεταγγίσεις αίματος ή χορήγηση σιδήρου, μπορεί να είναι απαραίτητες για την αντιμετώπιση της αναιμίας, που προκαλείται από τη χρόνια λανθάνουσα αιμορραγία^{2,4}. Η αντιμετώπιση των σπλαχνικών εντοπίσεων μετά από έγκαιρη διάγνωσή τους είναι, συνήθως, εφικτή από τις αντίστοιχες ιατρικές ειδικότητες³.

Βιβλιογραφία

- Uichiro Fuchizaki, Hirotohi Miyamori, Shunsuke Kitagawa, Shuichi Kaneko, Kenichi Kobayashi. Hereditary Haemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber disease). *Lancet* 2003; 362:1490-94.
- Tjeerd Haitjema, Cornelius J.J. Westermann, Thimotheus T.C. Overtoom, Robin Timmer, Frans Disch, Henk Mauser και συν. Hereditary Haemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber Disease). *New insights in Pathogenesis, Complications and Treatment. Arch Intern Med* 1996; 156:714-9.
- Alan E. Guttmacher, Douglas A. Marchuk, Robert I. White. *Current Concepts: Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. N Engl J Med* 1995; 333:918-24.
- Enrico G. Bartolucci, Richard H. Swan, William C. Hurt. Oral Manifestations of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (Osler-Weber-Rendu Disease). *J Periodontol* 1982; 53(3):163-7.
- Ζαχαριάδης Ν, Παπαδόπουλος Χ. Η νόσος των Osler-Weber-Rendu. Παρουσίαση ενός περιστατικού. *Οδοντοστομ. Πρόοδος* 1980;34(6):326-32.
- Μπελάζη Μ, Μαρκόπουλος Α. Κληρονομική αιμορραγική τελαγγειεκτασία (Νόσος Rendu-Osler-Weber). Αναφορά 9 περιπτώσεων. *Στόμα* 1983; 16: 12-22.
- Begbie ME, Wallace GMF, Sholvin CL. Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): a view from the 21st century. *Postgrad Med J* 2003; 79: 18-24.
- Bideau A., Plauchu H, Brunet G, et al. Etude epidemiologique de la maladie de Rendu-Osler disease en France, *Population* 1989; 1: 9-28.
- Dakeishi M, Shioya T, Wada Y, et al. Genetic epidemiology of hereditary haemorrhagic telangiectasias in a local community in the northern part of Japan. *Hum Mutat* 2002; 19: 140-8.
- Kjeldsen Ad, Vase P, Green A. Hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT): a population - based study of prevalence and mortality in Danish HHT patients. *J Intern Med* 1999; 245: 31-9.
- Braveman TM, Keh A, Jacobson BS. Ultrastructure and three-dimensional organization of the telangiectases of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Invest Dermatol.* 1990; 95: 422-7.
- Hashimoto K, Pritzker M. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: an electron microscope study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1972; 34: 751-68.
- Jahnke V. Ultrastructure of hemorrhagic telangiectasia. *Arch Otolaryngol.* 1970; 91: 262-5.
- Carlos Rius, Joshua D. Smith, Nuria Almendro, Carmen Langa, Luisa M. Botella, Douglas A. Marchuk και συν. Cloning of the Promoter Region of Human Endoglin, the Target Gene for Hereditary Hemorrhagic telangiectasia Type I. *Blood* 1998; 92:4677-90.
- Lastres P, Letamendia A, Zhang H, Rius C, et al. Endoglin modulates cellular responses to TGF-β1. *J Cell Biol* 1996; 133:1109.
- Bonyadi m, Rusholme SA, Cousins FM, Su HC, Biron CA, Farrall M, Akhurst RJ. Mapping of a major genetic modifier of embryonic lethality in TGF beta 1 knockout mice. *Nat Genet* 1997; 15: 207.
- Peter J. Reilly, Timothy T. Nostrant. Clinical Manifestations of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Am J Gastroenterol.* 1984; 79:363-7.
- William H. Peery. Clinical Spectrum of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (Osler-Weber-Rendu Disease). *Am J Med* 1987; 82:989-97.
- Porteous MEM, Burn J, Proctor SJ. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: a clinical analysis. *J Med Genet* 1992; 29:527-30.
- Claire L. Shovlin, Alan E. Guttmacher, Elisabetta Buscarini, Marie E. Faughnan, Robert H. Hyland, Cornelius J.J. Westermann και συν. Diagnostic Criteria for Hereditary Haemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber Syndrome). *Am J Med Genet* 2000; 91: 66-7.
- Martin D. Phillips. Stopping Bleeding in Hereditary Telangiectasia *N Engl J Med* 1994; 330:1822-3.
- Hussain I. Saba, Genevieve A. Morelli, Luis A. Lagrono. Brief report: Treatment of bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia with aminocaproic acid. *New Engl J Med* 1994; 330:1789-90.