

A PROPÓSITO DE 4 OBSERVACIONES CLÍNICAS DE ENFERMEDAD DE RENDU-OSLER-WEBER (*)

A. PERRETTA, R. MURATORIO-POSSE y J. DUMAS

Policlínico Rawson, Buenos Aires, República Argentina

La enfermedad de Rendu-Osler-Weber (39, 31, 50) fué en realidad reconocida por primera vez por SUTTON (48), quien, en 1864, describe las «epístaxis como índice de alteración nutritiva y degeneración del sistema vascular». Un año después, BABINGTON (4) publica su artículo sobre la «epístaxis hereditaria». Es digno de ser anotado que casi 100 años después, GARLAND y ANNING (14) digan que «si bien la epístaxis es lo más frecuente, muchas veces queda sin diagnosticarse la causa de estas hemorragias».

El nombre de «telangiectasia hemorrágica hereditaria» fué usado por primera vez por HANES (18) en 1909. GOLDSTEIN (16), en 1931, le llama «angiomatosis heredofamiliar», y le da un carácter más amplio al vincularla a otras malformaciones vasculares (27).

Nuestro propósito es el de llamar nuevamente la atención sobre esta enfermedad y la necesidad de tenerla en cuenta en el diagnóstico diferencial de todo cuadro que se acompañe de hemorragias, así como el de considerar algunas de sus características clínicas.

Los 4 casos a que haremos referencia pertenecen a tres familias; los casos II y III son hermanas, y pertenecen a una familia que está en estudio y será objeto de una publicación posterior.

Incidencia familiar. — La incidencia parece ser igual en ambos sexos. En 1923 FITZ-HUGH (11) estudia 30 familias con 57 casos bien documentados, y otros 155 que sólo menciona. RAASCHOU (36), en 1941, publica una familia de 17 individuos en 4 generaciones, con 8 enfermos. También, en 1941, ALBAN (1) estudia una familia que considera la más extensa publicada hasta entonces en los EE. UU.: en 6 generaciones con 102 individuos, hay 19 enfermos. En 1944, SINGER y WOLFSON (45) encuentran 16 enfermos entre 66 componentes de una familia. En 1946, KUSHLAN (23) revisa 175 familias de la literatura, con más de mil enfermos. En 1950, GARLAND y ANNING (14) reúnen 244 familias publicadas, a las que agregan primero 20 familias estu-

(*) Comunicación presentada al I.º Congreso Sudamericano de Angiología, 1952.

diadas por ellos y luego 3 más. En 1952, WINTROBE (52) publica una familia estudiada a través de 6 generaciones, en la que entre 416 individuos hay 81 enfermos.

Nosotros hemos tomado nuestros casos de tres familias: una de 3 generaciones con 16 individuos y 3 enfermos; otra de 4 generaciones con 50 individuos, 13 enfermos y 5 sospechosos; y una tercera de 3 generaciones con 11 individuos y 6 enfermos (figs. 1, 2, y 3).

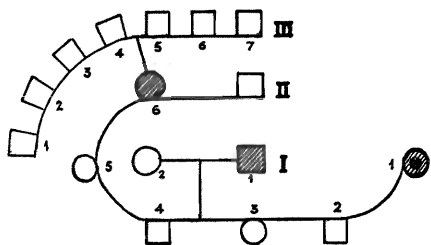


Fig. 1

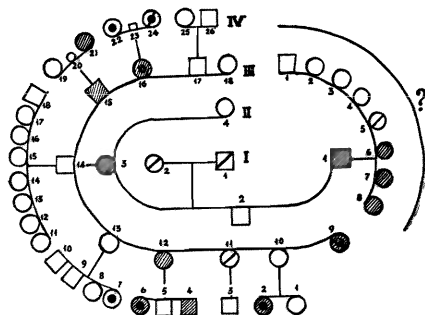


Fig. 2

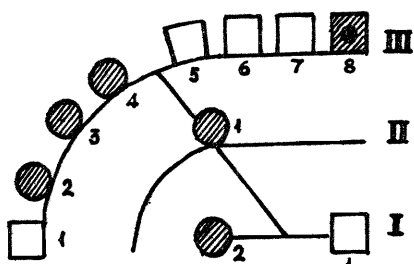


Fig. 3

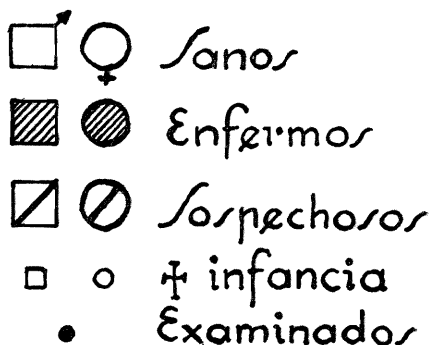


Fig. 1.

CASO I. — A. G., II/1
3 generaciones
16 individuos
3 enfermos

Fig. 2.

CASO II. — E. M., III/9
CASO III. — D. M. R., III/16
4 generaciones
50 individuos
13 enfermos
5 sospechosos

Fig. 3.

CASO IV. — L. T., III/8
3 generaciones
11 individuos
6 enfermos

Herencia. — La enfermedad es transmitida con carácter dominante por ambos sexos. La existencia de casos aislados, que constituyen el 20 por ciento de los totales según STOCK (46), ha sido explicada de diversas maneras: a) Casos con lesiones internas insospechadas por ser asintomáticas o mal diagnosticadas; b) Existencia de «portadores sanos» con lesiones asintomáticas visibles (11); c) Mutaciones genéticas (52); y d) Transmisión atávica, aun saltando dos y más generaciones (11). Hay quien sostiene que la enfermedad va disminuyendo su incidencia familiar a través de sucesivas generaciones (46). Se ha dado gran importancia a la poligamia en la difusión de la enfermedad; así, en la familia estudiada por WINTROBE (52), fundada por pobladores de Utah (mormones), hay 81 enfermos en 6 generaciones. El hecho de que ambos padres sean enfermos parece darle mayor gravedad a la enfermedad; por lo menos, en el caso publicado por SCHUSTER (43) el enfermo presentó lesiones y hemorragias graves desde el nacimiento, falleciendo a las 11 semanas de vida. Hasta 1948 se había publicado un solo caso en un negro (44).

Como puede verse en los gráficos correspondientes, todos nuestros casos son familiares.

Formas atípicas. — Vinculado al problema de la aparente rareza de la enfermedad y de la existencia de casos aislados, es necesario recordar que ella puede manifestarse por hemorragias de distintos sectores de la economía, con o sin epístaxis concomitante, lo que puede hacer dificultoso el diagnóstico. Así, se han publicado casos de hemorragia gastrointestinal recidivante (7, 17, 23, 53), de hematuria recurrente (13, 53), de hemoptisis hereditaria (24), de hemorragia intestinal (35), etc. La primera observación gastros cópica de telangiectasias parece deberse a REENSHAW (40). Se han descrito también casos de hemorragia cerebral y retiniana (22), si bien a veces no bien documentados, y BLACKWOOD (6) ha estudiado las telangiectasias cerebrales asintomáticas.

Es importante recordar también que la enfermedad de Rendu-Osler-Weber ha sido encontrada asociada a otras malformaciones vasculares y otros tipos de lesiones. Se han descrito casos asociados a várices (52), a aneurisma arteriovenoso pulmonar (3, 14, 29, 37, 42), a telangiectasias pulmonares (8), a aneurismas múltiples de la arteria esplénica (43), a púrpura anular telangiectodes de Majocchi (28; CELAMI BARRY, R. aportó con una comunicación personal), a eliptocitosis (25), a vitíligo (5), etc.

Nuestro caso I presenta aneurismas miliares de los vasos retinianos del ojo izquierdo.

Caracteres clínicos. — En el siguiente cuadro hemos resumido las características clínicas de los cuatro casos. Haremos algunas consideraciones sobre ciertos hechos que consideramos de interés (Tablas I, II y III, y figs. 4, 5 y 6).

Forma hepatoesplenomegálica. — Fué estudiada por primera vez en detalle por FITZ-HUGH, en 1931 (12), quien le atribuyó los siguientes caracteres: telangiectasia hemorrágica hereditaria con anemia desproporcionada,

TABLA I

CARACTERES CLINICOS	CASO N.º I A. G. Reg. n.º: 11273 - 15140 15639 - 17587	CASO N.º II E. M. Reg. n.º: 14554 - 15598 18259 - 19603	CASO N.º III D. M. de R. Reg. n.º: 7633 C. E.	CASO N.º IV L. T. Reg. n.º 11616
Sexo	femenino	femenino	femenino	masculino
Edad	† 53 años	57 años	39 años	43 años
Estado	soltera	soltera	casada	casado
Edad de comienzo	8 años	14 años	13 años	34 años
Forma de comienzo	epístaxis	epístaxis	epístaxis	epístaxis
Otras hemorragias	No	lingual auricular	lingual digital	No
Telangiectasias	cara manos conjuntivas mucosa nasal « lingual « labial	cara manos orejas conjuntivas mucosa nasal « lingual « labial « bucal	manos conjuntivas mucosa bucal « lingual « labial « nasal	cara mucosa nasal
Hepatomegalia	Sí 6 dedos del reborde - dura indolora - borde cortante	Sí 2 dedos del reborde - dura indolora - superficie lisa	No	No
Esplenomegalia	Sí 2 dedos del reborde - dura lisa - indolora	Sí 2 dedos del reborde - dura lisa - indolora	No	No
Sistema endocrino	1948: bocio nodular simple calcificado M. B. + 15 % 1950: degeneración carcinomatosa M. B. + 48 %	oligohipomenorrea M. B. — 8 %	oligomenorrea M. B. — 10 %	—
Anemia	Glóbulos rojos: Mx. 3.980.000 Min. 920.000 Hb. < Mx. 67 % Min. 14,5 %	Glóbulos rojos: Mx. 4 690.000 Min. 1 830.000 Hb. < Mx. 68 % Min. 16 %	Glóbulos rojos: 4.750.000 Hb. 82 %	Glóbulos rojos: 4.730.000 Hb. 80 %
Evolución	Falleció (V. 51) carcinomatosis generalizada	progresiva	estacionaria	ignorada

TABLA II
APARATO CARDIOVASCULAR

	T. A.	E. C. G.	Fondo de ojo	Sistema venoso	Arterias periféricas	Cardiomiop	Insuficiencia cardíaca
CASO I	145 80	Extrasístoles. Desviación a la derecha. Hipertrofia biventricular.	O. D.: hemorragia yuxtapapilar nasal. O. I.: En región papilar aneurisma o angioma vena y arteria nasal superior y vena temporal inferior.	Várices en ambas afeñas en miembros inferiores.	Endurecidas	Sí	Congestiva progresiva.
CASO II	140 90	Bloqueo ramaderecha.	Normal	Várices. Flebitis a repetición.	Blandas	No	—
CASO III	170 105	Nada de particular.	Normal	Normal	Blandas	No	—
CASO IV	125 60	Nada de particular.	Normal	Normal	Blandas	No	—

TABLA III
CRISIS SANGUÍNEA

	Tiempo sangría	Tiempo coagulación	Tiempo protrombina	Retracción coágulo	Resistencia globular	Plaquetas	Rumpel Leede	Grupo sanguíneo
CASO I	1' 30"	5'	16" - 44"	normal	normal	normal	negativa	II. A.
CASO II	2' 30"	3'	17" - 30"	normal	normal	normal	débil negativa	II. A.
CASO III	2' 30"	3'	—	normal	normal	normal	débil	—
CASO IV	1'	12' 30"	26"	normal	—	normal	—	—



Fig. 4. — *Emma Martilloni*

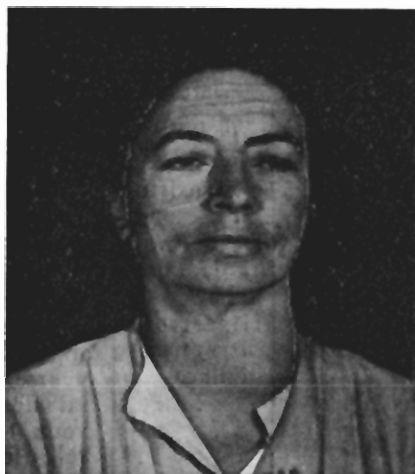


Fig. 5. — *Avelina García**

hepatoesplenomegalia, grupo O, e intolerancia progresiva de las transfusiones. De los 4 casos que publica este autor, 2 murieron a consecuencia de transfusiones, y los otros dos hicieron ictericias febriles. Entre los casos de GRIGGS y BAKER (17) con hemorragias gastrointestinales, hay uno con hepatoesplenomegalia y otro que sólo tiene esplenomegalia y que hizo dos reacciones postransfusionales graves.

FITZ-HUGH piensa que la forma hepatoesplenomegálica es sólo una manifestación de la patología constitucional de la enfermedad, o bien que puede ser una reacción compensadora ante las transfusiones. PÁNGARO y IACOVONE (32) publican el primer caso de forma hepatoesplenomegálica en nuestro país, y piensan que la misma es expresión de una modalidad del terreno constitucional con lesiones hepáticas cuya naturaleza no precisan; lo mismo piensan PECO y colaboradores (33). VAN BOGAERT y SCHERER (49), basándose en la hipótesis de RÖSSLE de las cirrosis angiohematotóxicas, admiten que



Fig. 6. — *Avelina García*

una misma acción tóxica lesiona el hígado y los vasos cutáneos y de otros órganos, y que las diferencias cronológicas entre los distintos fenómenos se deben a factores constitucionales. JIMÉNEZ DE AZÚA y FOGELSTRÖM (20) también se muestran partidarios de la concepción de VAN BOGAERT y SCHERRER. DUVOIR y colaboradores (9) hablan del «origen hepático» de esta enfermedad.

TABLA IV

HEPATOGRAMA	I A. G.		II E. M.								III D. M. R.	IV L. T.
	11 VIII 48	15 XI 48	23 XII 47	29 XII 48	23 XI 49	15 VI 51	29 XI 51	28 III 52	2 X 52	22 VI 51	5 X 44	
Bilirrubinemia (mg. o/oo)	8	—	8	4	4	10	175	10	5	8	—	
Colesterolemia (g. o/oo)	1,3	1,6	1,2	1,1	1,5	1,1	—	1,2	1,8	2,5	—	
Fosfolípidos (g. o/oo)	—	—	2,3	4	—	—	—	—	4,9	—	—	
Fosfatasa alc. (U. Bodansky)	1	2,8	5	2,1	4,4	—	—	2,4	6,7	1,5	—	
Cefalina-colesterol	+++	++++	+	+++	++	neg.				neg.		
Oro	++++	+++	+	+	neg.							
Cadmio						++	++	neg.	+	+		
Timol	++	++	+	+	+	neg.	++++	++++	++	neg.		
Proteinemia (g. o/oo)	67	81	80	81	80	67		76	77	68	64	
Albúminas (g. o/oo)	34	38	51	45	46	29		38	43	25	36	
Globulinas (g. o/oo)	33	43	29	36	34	38		38	34	43	28	
Cociente A/G	1	0,8	1,7	1,2	1,3	0,7		1	1,2	0,5	1,5	
Fibrinógeno (g. o/oo)	3,5	3,1	3	2,5							3	
Tiempo de protrombina (segundos)	25	44	17	30							26	
Hematocrito (o/o)	16	23	30	26								
Urobilinuria (mg. o/oo)		3	0,3	0,7	0,3	0,2	1,7			0,2		

Se han descrito casos que presentan sólo esplenomegalia (8, 17, 41).

De nuestros cuatro casos, dos presentaban esta forma clínica (hepatoesplenomegalia). En el cuadro siguiente están consignados los datos de los exámenes funcionales de hígado en estos enfermos, hechos en todos, menos en el caso IV, por el Dr. JOSÉ F. ZELASCO (tabla IV).

Poco se sabe, en realidad, sobre cuáles son las lesiones hepatoesplénicas en esta forma de la enfermedad (12, 20, 38).

Las bruscas alteraciones que pueden observarse en los exámenes del caso II, en noviembre de 1951, corresponden a una hepatitis, presumiblemente por virus SH, que hizo la enferma en ese entonces. En cuanto a la discordancia que se observa entre las cifras de globulinas y las floculaciones en el caso III, ella debe atribuirse a un error de las primeras, ya que el método usado en el dosaje (sulfato de sodio) es posible de error y esa cifra no ha podido ser confirmada.

Es importante el hecho siguiente que hemos podido comprobar. La enferma número I, que tenía alteraciones humorales que podían hacer presumir lesiones hepáticas intensas, mostró en la necropsia, además de las metástasis de su adenocarcinoma tiroideo, sólo una hepatitis grasa difusa. Queremos hacer notar también que las dos enfermas que presentaron hepatoesplenomegalia son las que tenían una anemia más pronunciada y más prolongada. Ambas eran grupo II. A. En base a lo expuesto, creemos que la hepatoesplenomegalia de esos casos debe interpretarse como expresión de una hepatitis crónica condicionada por la anoxemia crónica consecutiva a la explotación prolongada de sangre. En este sentido cabe anotar que STURGIS (47) sostiene que cualquier anemia hipocrómica prolongada, por hemorragias repetidas, puede hallarse asociada a hepatoesplenomegalia; por otro lado, según WINTROBE (52), por lo menos un tercio de los sujetos con anemia hipocrómica presentan hepatoesplenomegalia tardía.

Alteraciones hemocapilares. — SINGER y WOLFSON (45), al estudiar una familia con casos de telangiectasia hemorrágica hereditaria, encontraron que 3 de los miembros tenían un franco aumento de la fragilidad capilar, hecho que interpretaron como indicio de una alteración aun más profunda de los capilares y que, según dichos autores, obliga a dirigir nuestra atención hacia la posible relación entre la enfermedad de Rendu-Osler-Weber y otras capilariopatías hereditarias como la pseudohemofilia y la púrpura hereditaria simple. En 1946, WELLS (51) se muestra de acuerdo con los autores citados al encontrar 5 casos que reunían todos los requisitos diagnósticos de la telangiectasia hemorrágica hereditaria, pero presentaban: 2 de ellos, tiempo de sangría prolongado; uno de ellos, tiempo de coagulación alargado en dos oportunidades; dos, retracción del coágulo variable; dos, prueba del lazo positiva; dos, hiperplaquetosis; y uno, franca plaquetopenia.

En los casos nuestros hemos encontrado las siguientes alteraciones de los mecanismos hemostáticos. El caso I presentó en 1948 tiempo de protrombina de 44 segundos, y en 1950 410.000 plaquetas por mm. c.; el caso II tuvo,

en 1948 tiempo de protrombina 30 segundos, y prueba del lazo positiva débil, y en 1951 tiempo de sangría 4 minutos $3/4$ y 180.000 plaquetas por mm. c.; el caso III tuvo, en 1949, prueba del lazo positiva débil; y el caso IV tuvo, en 1944, tiempo de coagulación 12 minutos 30 segundos.

Factores endocrinos. — No han sido tenidos muy en cuenta por los autores que se han ocupado del tema, a pesar de ser bien conocida la importancia que tiene el sistema endocrino en el desarrollo y trofismo vascular, especialmente capilar. Últimamente KOCH y colaboradores (21) han insitado sobre este punto al tratar estos enfermos exitosamente con etinil-estradiol.

De nuestras enfermas, la II y la III tenían trastornos menstruales, y en ambas ha habido relación cronológica entre sus menstruaciones y sus epístaxis. Nuestro caso número I tenía un bocio nodular simple que en la intervención resultó ser un adenoma de tipo fetal (microfolicular) con degeneración maligna; la enferma murió un año después por una carcinomatosis generalizada.

Tratamiento. — Se han ensavado gran cantidad de tratamientos en estos enfermos, dirigidos la mayoría de ellos al problema local. Así, se ha acudido a las inyecciones esclerosantes (30, 34), a la electrocoagulación (10) a la radiumterapia (2), etc. De gran valor práctico es el procedimiento ideado por HURST y colaboradores (19), y luego propiciado por FIGI y WATKINS (10), para el control de la hemorragia nasal por el propio enfermo.

En 1946, KUSHLAN (23) introduce el uso del rutin (26) en esta enfermedad, mostrándose muy entusiasmado con sus resultados y sus posibilidades; desgraciadamente el tiempo ha quitado valor también a este procedimiento.

Últimamente KOCH y colaboradores (21) han publicado resultados sumamente halagüeños mediante el uso del etinil-estradiol.

Nuestro caso número I, en 1943, hizo cauterización nasal que la mejoró 8 meses; en 1944 la repitió y empeoró a tal punto que debió internarse; en 1949, el solo intentar una inyección esclerosante produjo copiosas epístaxis; ese mismo año mejoró sensiblemente con rutin, pero la mejoría sólo se mantuvo dos meses. El caso número II empeoró en 1946 con cauterización; en 1948 el rutin no dió ningún resultado; en la actualidad se ha comenzado a tratarla con etinil-estradiol. En el caso número III el rutin tampoco dió resultados satisfactorios probado en varias oportunidades; desde mayo de 1949 hasta septiembre de 1951 estuvo bajo tratamiento con estrógenos y progesterona en el consultorio de Endocrinología del Instituto Modelo (ficha 719), y durante ese tiempo ha habido concomitancia de mejoría de sus trastornos menstruales y disminución de sus epístaxis. En el caso número IV no pudo hacerse tratamiento, pues sólo estuvo internado 9 días.

R E S U M E N

Basándose en cuatro casos personales, se estudia la enfermedad de Rendu-Osler-Weber, recopilando teorías, analizando su aspecto familiar y hereditario, describiendo

sus formas típicas y atípicas, su clínica y su tratamiento, resaltando la importancia que en dicha enfermedad tiene el factor endocrino.

S U M M A R Y

Hereditary hemorrhagic telangiectasia is not at all the rare condition that the literature indicates. The diagnosis is usually easily made. The history, familial incidence, clinical features and treatments are reviewed. The authors present four cases.

B I B L I O G R A F Í A

1. ALBAN, H. — *Hereditary hemorrhagic telangiectasia*. Northwest Medicine, 1941, 40, 86.
2. ANDRE, R.; DREYFUS, B., y PIERQUIN, J. — *A propos du traitement des hémorragies nasales de la maladie de Rendu-Osler*. Bull. et mém. soc. méd. d. hop., París, 1950, 66, 1463.
3. ARMENTROUT, H. L. y UNDERWOOD, F. J. — *Familial hemorrhagic telangiectasia with associated pulmonary arteriovenous aneurysm*. Am. J. Merd., 1950, 8, 246.
4. BABINGTON, B. G. — *Hereditary epistaxis*. Lancet, 1865, 2, 362.
5. BECKER, S. W. y OBERMAYER, M. E. — *Telangiectasia hemorrhagica hereditaria (Osler's disease) and vitiligo*. Arch. Dermat. & Syph., 1941, 44, 303.
6. BLACKWOOD, W. — *Two cases of benign cerebral telangiectasia*. J. Path. & Bact., 1941, 52, 209.
7. BOSTON, L. N. — *Gastric hemorrhage due to familial telangiectasis*. Am. J. Med. Sc., 1930, 180, 798.
8. BRINK, A. J. — *Telangiectasis of the lungs*. Quart. J. Med., 1950, 19, 239.
9. DUVOIR, M.; POLLET, L.; BOULEY, H., y ORISTEIN, E. — *A propos d'un cas d'angiomatose hémorragique (maladie de Rendu-Osler)*. Bull. et mém. soc. méd. d. hop., París, 1936, 4, 156.
10. FIGI, F. A. y WATKINS, C. H. — *Hereditary hemorrhagic telangiectasia*. Ann. Otol., Rhin. & Laryng., 1943, 52, 330.
11. FITZ-HUGH, T., Jr. — *The importance of atavism in the diagnosis of hereditary hemorrhagic telangiectasia. Rationale of treatment and report of an additional family*. Am. J. Med. Sc., 1923, 166, 884.
12. FITZ-HUGH, T., Jr. — *Splenomegaly and hepatic enlargement in hereditary hemorrhagic telangiectasia*. Am. J. Med. Sc., 1931, 181, 261.
13. FOGGIE, W. E. — *Hereditary hemorrhagic telangiectasia with recurring haematuria*. Edinburgh Med. J., 1928, 35, 281.
14. GARLAND, H. G. y ANNING, S. T. — *Hereditary haemorrhagic telangiectasia*. Brit. M. J., 1950, 1, 700.
15. GOLDSTEIN, H. I. — *Hereditary hemorrhagic telangiectasia with recurring (familial) hereditary epistaxis*. Arch. Int. Med., 1921, 27, 102.
16. GOLDSTEIN, H. I. — *I. Goldstein's heredofamilial angiomatosis with recurring familial hemorrhages (Rendu-Osler-Weber's disease)*. Arch. Int. Merd., 1931, 48, 836.
17. GRIGGS, D. E. y BAKER, M. Q. — *Hereditary hemorrhagic telangiectasia*. Am. J. Digest. Dis., 1941, 8, 344.
18. HANES, F. M. — *Multiple hereditary telangiectases causing hemorrhage (hereditary hemorrhagic telangiectasia)*. Bull. Hopkins Hosp., 1909, 20, 63.
19. HURST, A. F.; HAMPSON, A. C.; PLUMMER, N. S., y YATES, A. G. — *Hereditary telangiectasia with hemorrhagic tendency*. Guy's Hosp. Rep., 1932, 82, 81.

20. JIMÉNEZ DE AZÚA, F. y FOGELSTRÖM, O. — *Telangiectasia hemorrágica hereditaria esplenomegálica*. Rev. Soc. Arg. de Hematol. y Hemoter., 1949, 1, 126.
21. KOCH, H. J., Jr.; ESCHER, G. C. y LEWIS, J. S. — *Hormonal management of hereditary hemorrhagic telangiectasia*. J. A. M. A., 1952, 149, 1376.
22. KUFES, H. — *Über heredofamiliäre Angiomatose des Gehirns und der Retina, ihre Beziehungen zueinander und zur Angiomatose der Haut*. Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiat., 1928, 113, 651.
23. KUSHLAN, S. D. — *Gastro-intestinal bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia*. Gastroenterol., 1946, 7, 651.
24. LIBMAN, E. y OTTENBERG, R. — *Hereditary hemoptysis*. J. A. M. A., 1923, 81, 2030.
25. LIPSCOMB, J. M. — *Elliptocytosis associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia*. Proc. Roy. Soc. Med., 1943, 36, 357.
26. MARCOFF, N. — *Rutin treatment in hereditary hemorrhagic telangiectasis (Osler's disease)*. Schweiz. med. Wchnschr., 1948, 27, 987, in J. A. M. A., 1949, 139, 680.
27. MARTÍNEZ ZUVÍRIA, E. y NAPUT, I. — *Angiomas telangiectásicos generalizados*. Arch. Americ. de Med., 1943, 19, 68.
28. MAZURE, P. — Comunicación personal.
29. MOYER, J. H. y ACKERMAN, A. J. — *Hereditary hemorrhagic telangiectases associated with pulmonary arteriovenous fistula in two members of family*. Ann. Int. Med., 1948, 29, 775.
30. O'KANE, G. H. — *Hereditary multiple telangiectasis with epistaxis. Method of treatment*. J. A. M. A., 1938, 111, 242.
31. 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.
32. PÁNGARO, J. A. y IACOVONE, R. C. — *Enfermedad de Rendu-Osler de forma hepatoesplenomegálica*. Semana Méd., 1943, 1, 659.
33. PECO, G.; PASTORINO, J. C. y GARIBOTTO, R. C. — *Telangiectasia hemorrágica hereditaria enfermedad de Rendu-Osler*. An. Inst. Mod. de Clín. Méd., 1943, 24, 487.
34. PELUSE, S. — *Gingival hemorrhage with oral manifestations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: Successful control with the sclerosing agent Sclerol: Effect of vitamin P and nicotinic acid: Role in case reported which was observed 5 years*. Arch. Otolaryng., 1946, 44, 668.
35. PLUMMER, K.; BURKE, J. O., y WILLIAMS, J. P. — *Hereditary hemorrhagic telangiectasia with intestinal bleeding*. Gastroenterol., 1949, 12, 988.
36. RAASCHOU, F. — *Hereditary hemorrhagic telangiectasis (Rendu-Osler) with genealogic table: case*. Nordisk Med., 1941, 11, 2743, in J. A. M. A., 1942, 118, 258.
37. RAVINA, A. — *Angiomatose héréditaire hémorragique. Anévrysmes artérioveineux du poulmon*. Presse méd., 1949, 57, 776.
38. REINIGER, A. — *Über die Telangiectasie mit habituellen Nasenbluten*. Deutsch. Arch. f. klin. Med., 1930, 166, 156.
39. RENDU, M. — *Epistaxis répétées chez un sujet porteur de petites angiomes cutanés et muqueux*. Bull. et mém. Soc. méd. d. Hop., Paris, 1896, 13, 731.
40. RENSHAW, J. F. — *Multiple hemorrhagic telangiectasis, with special reference to gastroscopic appearance*. Cleveland Clin. Quart., 1939, 6, 226, in J. A. M. A., 1947, 133, 247 (Editorial).
41. ROLES, F. C. — *A case of multiple telangiectasia with splenomegaly*. St. Bart. Hosp. J., 1928, 36, 19.
42. RUNDLES, R. W. — *Hemorrhagic telangiectasia with pulmonary aneurysm*. Am. J. Med. Sc., 1945, 210, 76.

43. SCHUSTER, N. H. — *Familial hemorrhagic telangiectasia associated with multiple aneurysms of the splenic artery*. J. Path. & Bact., 1937, 44, 29.
44. SCHWARTZ, S. O. y ARMSTRONG, B. E. — *Familial hereditary hemorrhagic telangiectasia in the Negro*. New England J. M., 1948, 239, 434.
45. SINGER, K. y WOLFSON, W. Q. — *Hereditary hemorrhagic telangiectasia: analysis of capillary heredopathies*. New England J. Med., 1944, 230, 637.
46. STOCK, M. F. — *Hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler's disease): review of literature and report of cases*. Arch. Otolaryng., 1944, 40, 108.
47. STURGIS, C. C. — «Hematology». Springfield, C. C. Thomas, 1948.
48. SUTTON, H. G. — *Epistaxis as an indication of impaired nutrition and of degeneration of the vascular system*. Med. Mirror, 1864, 1, 769, citado por 47.
49. VAN BOGAERT, L. y SCHERER, J. H. — *Hemangiomatose familiale de Rendu-Osler et cirrhose hépatique (Contribution a l'étude des cirrhoses familiales)*. Ann. de méd., 1935, 38, 290.
50. WEBER, F. P. — *A case of multiple hereditary developmental angiomas (telangiectases) of the skin and mucous membranes associated with recurring hemorrhages*. Lancet, 1907, 2, 160.
51. WELLS, E. B. — *Hereditary hemorrhagic telangiectasia*. Am. J. Med. Soc. 1946, 211, 577.
52. WINTROBE, M. M. — «Clinical Hematology». Philadelphia, Lea & Febiger, 1952.
53. ZABLUDOVICH, S. y ACEBAL, E. — *Telangiectasia hemorrágica hereditaria o enfermedad de Rendu-Osler. Su importancia clínica*. Prensa Méd. Arg., 1952, 39, 1119.