

Carta al editor

Valeria Atenea Costa Barney,^{1*} Alexander Castañeda Ladino.²

¹ Gastroenteróloga, Hospital Universitario San Ignacio, Profesora Ad Honorem, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

² Fellow segundo año en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

*Correspondencia: atenea.costa@gmail.com

Fecha recibido: 24/07/19
Fecha aceptado: 26/07/19

Señor editor:

Con relación al artículo original “Diagnóstico y tratamiento de pacientes con telangiectasia hemorrágica hereditaria (Síndrome de Rendu-Osler-Weber) en un hospital universitario en Colombia” del doctor Mosquera y colaboradores, quisimos, respetuosamente, hacer una serie de aportes sobre los siguientes puntos: diagnóstico genético, manifestaciones clínicas, y manejo médico y endoscópico.

El síndrome de Rendu-Osler-Weber, también conocido como telangiectasia hemorrágica hereditaria (*Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia*, HHT), es una enfermedad con un patrón de herencia autosómico dominante, caracterizada por la presencia de telangiectasias y malformaciones arteriovenosas (1).

Hasta la fecha, los criterios de Curazao siguen siendo los parámetros para tener en cuenta en el momento del diagnóstico. Se ha informado que estos criterios son particularmente útiles en dos situaciones: en discriminar a los adultos mayores no afectados, y en adultos jóvenes y niños. Es aquí cuando las pruebas genéticas cumplen un papel importante, considerando que, aunque estas no son de amplia disponibilidad y son de alto costo, no deben ser subestimadas a la hora de realizar un diagnóstico certero. Las alteraciones descritas relacionadas con la endogлина (ENG para HHT tipo 1) y el gen del receptor tipo A de activina (ACVRL1 para HHT tipo 2), genes que representan la mayoría de los casos de HHT y generan productos proteicos que influyen en la señalización TGF- β en las células endoteliales vasculares. Los datos reportados muestran tasas de detección con una sensibilidad para mutación de la secuencia de ENG y ACVRL1 hasta del 75 % (1, 2). También consideramos estas pruebas relevantes, ya que existe una asociación de acuerdo con el genotipo alterado, siendo de mayor gravedad la de los pacientes con genotipo HHT tipo 1 (muestran una mayor prevalencia de malformaciones arteriovenosas pulmonares y más gravedad en los episodios de hemorragia gastrointestinal) frente a los pacientes con HHT tipo 2. No se han demostrado cambios significativos en la gravedad de la epistaxis, la edad de presentación y los cambios en la mortalidad (3).

Por otro lado, nos parece relevante describir en más detalle las manifestaciones clínicas, así como la frecuencia de presentación de estas, ya que son datos que podrían ayudar al clínico a sospechar esta enfermedad, que de entrada se clasificaría como una enfermedad huérfana. Se describe que al menos el 90 % de los pacientes cursan con hemorragias nasales; a nivel gastrointestinal, el 80 % de los pacientes con HHT tienen telangiectasias

gástricas o del intestino delgado, y solo el 25-30 % desarrollarán sangrado manifiesto, el cual tiende a presentarse en la quinta a sexta década de la vida (rara vez antes de los 40 años) (1, 4). Estos datos son similares a los encontrados en el estudio del doctor Mosquera y colaboradores. Es importante tener en cuenta otras manifestaciones, como las cardíacas, las cuales tienen baja prevalencia (infarto agudo de miocardio y arritmias). Esta última es la manifestación cardíaca más frecuente (5). También existe evidencia de que estos pacientes tienen mayor prevalencia de hiperplasia nodular focal hepática (6). Complementamos estos datos clínicos que no fueron discutidos en los pacientes de la serie publicada.

Como parte de la revisión de la bibliografía disponible, quisimos complementar lo referente al manejo clínico y endoscópico. Se ha descrito que la suplementación con hierro por vía oral o parenteral podría ser suficiente e incluso se define como el tratamiento de primera línea para la anemia leve y el sangrado crónico de los pacientes con HHT (1). Dentro de los tratamientos farmacológicos descritos se incluyen la terapia hormonal (preparaciones de estrógeno/progesterona o danacrina) (7). Como segunda línea, se han manejado los antifibrinolíticos (ácido aminocaproico o ácido tranexámico) (8); también hay reportes con tamoxifeno, interferón, talidomida y sirolimus (9).

En la terapia endoscópica se ha descrito el láser ND-YAG y argón plasma (APC), este último considerado como el método más eficaz disponible en la actualidad. No se recomienda realizar múltiples intentos en la terapia endoscópica local debido al riesgo aditivo de eventos adversos sin beneficio adicional (1, 7, 10). También existen datos a favor del uso de N-acetilcisteína como agente antioxidante, sin embargo, faltan estudios controlados prospectivos que evalúen su eficacia, ya que ahora se considera como una posibilidad de manejo prometedora (11).

No debemos dejar a un lado las pautas recientes de abordaje, las cuales sugieren un enfoque basado en cinco medidas específicas: detección de malformaciones arteriovenosas pulmonares (MAV), consejos sobre hemorragia nasal, evaluación de la deficiencia de hierro, profilaxis antibiótica antes de procedimientos dentales y quirúrgicos, y asesoramiento sobre el embarazo; todo esto con el fin de optimizar la buena atención e impactar en la morbimortalidad. Se conoce que la mayoría de los embarazos con HHT se desarrollan normalmente, y las complicaciones mayores son poco frecuentes con una mejor supervivencia si la HHT es reconocida y abordada de manera previa a la gestación (10, 12).

En la Clínica Mayo tienen la mayor experiencia hasta la fecha en el manejo del sangrado relacionado con HHT con bevacizumab intravenoso. En general es bien tolerado, pero como efecto adverso relevante está la hipertensión

arterial, la cual suele tener un curso benigno con una buena respuesta al manejo médico exitoso. Desde la perspectiva costo-beneficio y al poner en la balanza las transfusiones, el tiempo de hospitalización y las infusiones de hierro, la terapia biológica podría favorecer como un enfoque terapéutico futuro más temprano (4). En informes del uso de pazopanib en pacientes refractarios a bevacizumab, se ha propuesto como una alternativa, sin embargo, a la fecha, faltan más estudios controlados y prospectivos que den cuenta de su eficacia (13).

A pesar de la evidencia limitada, hasta el 2011 no existían datos que favorecieran medidas nutricionales o modificaciones en el estilo de vida en esta enfermedad (1). Sin embargo, en 2013, Silva y colaboradores sugieren que la humidificación de la habitación, la lubricación nasal y los tratamientos con solución salina podría mostrar un beneficio en el control de epistaxis asociada a HHT. También sugieren que modificar la ingesta de ciertos alimentos con alto contenido de salicilatos o con actividad natural antiplaquetaria (incluyendo vino tinto, especias, chocolate, café y ciertas frutas, ajo, jengibre, ginseng, ginkgo biloba) podría traer un beneficio (14).

REFERENCIAS

1. Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, Geisthoff UW, McDonald J, Proctor DD, et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet.* 2011 Feb;48(2):73-87. doi: 10.1136/jmg.2009.069013.
2. Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev.* 2010 Nov;24(6):203-19. doi: 10.1016/j.blre.2010.07.001.
3. Kjeldsen AD, Møller TR, Brusgaard K, Vase P, Andersen PE. Clinical symptoms according to genotype amongst patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Intern Med.* 2005 Oct;258(4):349-55. doi: 10.1111/j.1365-2796.2005.01555.x.
4. 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 Clin Proc.* 2018 Feb;93(2):155-166. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.11.013.
5. Shovlin CL, Awan I, Cahilog Z, Abdulla FN, Guttmacher AE. Reported cardiac phenotypes in hereditary hemorrhagic telangiectasia emphasize burdens from arrhythmias, anemia and its treatments, but suggest reduced rates of myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2016 Jul 15;215:179-85. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.04.006.
6. Buscarini E, Danesino C, Plauchu H, de Fazio C, Olivieri C, Brambilla G, et al. High prevalence of hepatic focal nodular hyperplasia in subjects with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Ultrasound Med Biol.* 2004 Sep;30(9):1089-97. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2004.08.004.

7. van Cutsem E, Rutgeerts P, Vantrappen G. Treatment of bleeding gastrointestinal vascular malformations with oestrogen-progesterone. *Lancet*. 1990 Apr 21;335(8695):953-5. doi: 10.1016/0140-6736(90)91010-8.
8. Gaillard S, Dupuis-Girod S, Boutitie F, Rivière S, Morinière S, Hatron PY, et al. Tranexamic acid for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia patients: a European cross-over controlled trial in a rare disease. *J Thromb Haemost*. 2014 Sep;12(9):1494-502. doi: 10.1111/jth.12654.
9. Skaro AI, Marotta PJ, McAlister VC. Regression of cutaneous and gastrointestinal telangiectasia with sirolimus and aspirin in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Ann Intern Med*. 2006 Feb 7;144(3):226-7. doi: 10.7326/0003-4819-144-3-200602070-00030.
10. Shovlin CL, Sodhi V, McCarthy A, Lasjaunias P, Jackson JE, Sheppard MN. Estimates of maternal risks of pregnancy for women with hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): suggested approach for obstetric services. *BJOG*. 2008 Aug;115(9):1108-15. doi: 10.1111/j.1471-0528.2008.01786.x.
11. de Gussem EM, Snijder RJ, Disch FJ, Zanen P, Westermann CJ, Mager JJ. The effect of N-acetylcysteine on epistaxis and quality of life in patients with HHT: a pilot study. *Rhinology*. 2009 Mar;47(1):85-8.
12. Shovlin CL, Buscarini E, Kjeldsen AD, Mager HJ, Sabba C, Droegge F, et al. European Reference Network For Rare Vascular Diseases (VASCERN) Outcome Measures For Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia (HHT). *Orphanet J Rare Dis*. 2018 Aug 15;13(1):136. doi: 10.1186/s13023-018-0850-2.
13. Parambil JG, Woodard TD, Koc ON. Pazopanib effective for bevacizumab-unresponsive epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope*. 2018 Oct;128(10):2234-2236. doi: 10.1002/lary.27129.
14. Silva BM, Hosman AE, Devlin HL, Shovlin CL. Lifestyle and dietary influences on nosebleed severity in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope*. 2013 May;123(5):1092-9. doi: 10.1002/lary.23893.

Respuesta a la carta al editor

Gabriel Mosquera-Klinger,^{1*} Kenny Gálvez Cárdenas,² Alejandro Ocampo Hincapié.³

¹ Internista, gastroenterólogo, Unidad de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

² Internista, hematólogo, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

³ Coordinador médico prestaciones No PBS, Departamento de admisiones y apoyo al usuario, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

*Correspondencia: gami8203@yahoo.com

Fecha recibido: 29/07/19

Fecha aceptado: 30/07/19

Señor editor:

De antemano agradecemos los aportes recibidos por los doctores Costa Barney y Castañeda. Nos complace saber que nuestra serie de casos ha sido revisada y analizada por este honorable grupo de trabajo. Con seguridad, sus valiosos comentarios podrán aportar en el manejo y el seguimiento de estos pacientes con una condición tan compleja; quizá también se puedan establecer unas directrices interesantes para futuros estudios en la materia. Para nosotros es un gusto que este trabajo haya suscitado inquietudes, y que, en especial, se puedan discutir en el ambiente académico de este tipo de publicaciones.

Los criterios de Curazao siguen siendo el estándar de oro del diagnóstico, en especial cuando se presentan tres o más criterios descritos (diagnóstico definido) (1, 2). Para pacientes con diagnóstico definido no se requiere confirmación del diagnóstico, ya que en la actualidad esto no modifica las recomendaciones en el manejo, excepto en la rara situación de la mutación *SMAD4* por el teórico riesgo de su asociación con la poliposis juvenil (3). Dicho sea de paso, esta es la mutación genética más raramente identificada en esta enfermedad.

Estamos de acuerdo en que esta enfermedad es poco común en nuestro medio. De hecho, es considerada como una enfermedad huérfana-rara, es decir, hace parte de las 2271 enfermedades que en el territorio colombiano tienen esta denominación. Debido a que es una enfermedad huérfana, debe ser reportada de forma obligatoria en el Sistema de Información para la Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA) (la enfermedad está codificada con el número 844; y con el CIE-10 relacionada con el I780). Apoyándonos en la normatividad vigente que dicta disposiciones en relación con el registro nacional y la notificación de pacientes con enfermedades huérfanas, queremos aclarar que cuando una prueba diagnóstica confirmatoria para una enfermedad huérfana no está definida, o la misma no está disponible en el país, la notificación se realizará con el diagnóstico clínico declarado por uno o más médicos tratantes. La declaración de una enfermedad huérfana confirmada clínicamente se efectuará con base en las definiciones nosológicas aceptadas en la comunidad científica, los antecedentes de la historia clínica y otros registros del paciente que confirmen la presencia de la enfermedad huérfana (Ministerio de Protección Social, Resolución 946 del 22 abril de 2019). Hacemos dicha aclaración porque, como se mencionó en nuestro trabajo, en todos los pacientes se hizo

el diagnóstico basado en los criterios de Curazao. Además, las pruebas genéticas en nuestro medio están poco disponibles, a pesar de que hacen parte de los procedimientos del plan de beneficios en salud (PBS). En la actualidad solo hay 15 sitios en el país donde se pueden hacer las pruebas genéticas y metabólicas en esta enfermedad, los cuales en su mayoría tienen sede en Bogotá, ninguno está en Medellín. Además, estos sitios hacen el proceso de recolección de las muestras, pero son procesadas en laboratorios de Estados Unidos. Las pruebas genéticas confirmatorias para esta enfermedad disponibles en estos centros sugeridas por el Ministerio son *ACVRL1*, *ENG*, *SMAD4*, *MADH4*, *GDF2*. La realización de estas pruebas tienen un costo estimado de 4 millones de pesos y el tiempo promedio de entrega es de 50 días. Reiteramos que, ante la ausencia de las pruebas confirmatorias genéticas en el caso puntual del síndrome de Rendu-Osler-Weber, es suficiente con el diagnóstico clínico definido basado en los criterios de Curazao y, además, se espera, avalado por un grupo multidisciplinario. Por este motivo, en nuestra discusión citamos el trabajo de Kjeldsen y colaboradores, en el cual no encontraron diferencias significativas en la mortalidad de los pacientes en relación con el diagnóstico genético y al establecer el subtipo de la enfermedad en un seguimiento mayor de 7 años (4). Con los datos descritos, ratificamos que nuestra posición es solo solicitar estas pruebas en pacientes seleccionados que no cumplan con los criterios definidos de Curazao. Consideramos que las pruebas genéticas podrían ser útiles y también se podrían solicitar en familiares de primer grado asintomáticos o sin estigmas de la enfermedad, como método de tamizaje inicial. Aprovechamos el espacio para sugerir la realización de un estudio multicéntrico que pueda reunir a la mayoría de los pacientes con esta enfermedad en Colombia y, quizá, con mayores datos, se logre proponer una estrategia de seguimiento que se base en la mejor evidencia disponible en la actualidad.

Respecto a las manifestaciones clínicas, estamos de acuerdo en que la ampliación en dicha descripción podría ser de interés para los clínicos. En los pacientes descritos en nuestra serie no se presentaron manifestaciones cardíacas; esto puede explicarse por la baja prevalencia descrita en otras series. De los seis pacientes con manifestaciones hepáticas, cuatro de estas eran malformaciones vasculares y dos, hiperplasias nodulares focales hepáticas.

Estamos de acuerdo con lo descrito en la terapia médica, y recordamos que los datos descritos en nuestro trabajo reflejan solo las actuaciones realizadas en el grupo de

pacientes atendidos en nuestro centro (5). Aclaramos que en los pacientes con enfermedad muy extensa, que con frecuencia consultaban por urgencias en el escenario de sangrado, el abordaje inicial casi siempre era la estabilización inicial; en los casos de anemia grave, la aplicación de hemoderivados, y si en la endoscopia se documentaban estigmas de alto riesgo o de sangrado reciente, se les aplicaba terapia con argón plasma, como está descrito. Al revisar de forma retrospectiva, no hay datos en las historias clínicas que sugieran complicaciones durante los procedimientos endoscópicos a pesar de haber recibido múltiples intervenciones.

Sobre las recomendaciones generales aportadas de la revisión de la literatura por los Drs. Costa Barney y Castañeda, solo nos resta comentar que los pacientes con síndrome de Rendu-Osler-Weber son complejos, ya que habitualmente requieren un manejo multidisciplinario. Por esta razón, todas las intervenciones encaminadas a mejorar la calidad de vida o aumentar la expectativa de vida de estos pacientes podrían ser útiles y deben ser individualizadas sopesando el riesgo-beneficio, y, por supuesto, analizando el contexto para ser justos con el costo-beneficio de cada intervención, ya que es posible que requieran múltiples intervenciones en su evolución natural.

REFERENCIAS

1. Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, Geistho UW, McDonald J, Proctor DD, et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet.* 2011;48(2):73-87. doi: 10.1136/jmg.2009.069013.
2. Sharathkumar AA, Shapiro A. Hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Haemophilia* 2008;14(6):1269-80. doi: 10.1111/j.1365-2516.2008.01774.x.
3. Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: Pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev.* 2010 Nov;24(6):203-19. doi: 10.1016/j.blre.2010.07.001.
4. Kjeldsen AD, Møller TR, Brusgaard K, Vase P, Andersen PE. Clinical symptoms according to genotype amongst patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Intern Med.* 2005;258(4):349-55. doi: 10.1111/j.1365-2796.2005.01555.x.
5. Mosquera-Klinger G, Gálvez-Cárdenas K, Valencia AM. Diagnóstico y tratamiento de pacientes con telangiectasia hemorrágica hereditaria (síndrome de Rendu-Osler-Weber) en un hospital universitario en Colombia. *Rev Colomb Gastroenterol* 2019;34(2):152-158. doi: 10.22516/25007440.280.

Letter to the Editor

Valeria Atenea Costa Barney,^{1*} Alexander Castañeda Ladino.²

¹ Gastroenterologist at the Hospital Universitario San Ignacio and Honorary Professor at the Pontificia Universidad Javeriana in Bogotá, Colombia

² Second year Gastroenterology and Digestive Endoscopy Fellow at the Hospital Universitario San Ignacio in Bogotá, Colombia

*Correspondence: atenea.costa@gmail.com

Received: 24/07/19

Accepted: 26/07/19

Dear Editor:

We would like to respectfully make a series of contributions regarding the original article “Diagnosis and treatment of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendú syndrome) at a university hospital in Colombia” by Dr. Mosquera et al.. Our contributions are on genetic diagnosis, clinical manifestations, medical management and endoscopic management.

Osler-Weber-Rendú syndrome, also known as hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT), is a disease with an autosomal dominant inheritance pattern characterized by telangiectasias and arteriovenous malformations. (1)

To date, the Curaçao criteria remain the parameters to be considered for diagnosis. It has been reported that these criteria are particularly useful in two situations: unaffected older adults, and young adults and children. This is where genetic testing plays an important role even though it is not widely available and is expensive. It should not be underestimated for making an accurate diagnosis. The alterations described related to endoglin (ENG for type 1 HHT) and the activin type A receptor gene (ACVRL1 for type 2 HHT) genes that account for the majority of HHT cases. They generate protein products that influence signaling TGF- β in vascular endothelial cells. The reported data show detection rates with sensitivity of up to 75% for mutations of ENG and ACVRL1 sequences. (1, 2) We also believe that these tests are relevant because of the different degrees of severity associated with different genotype alterations. Patients with HHT type 1 genotype are more serious and have a higher prevalence of pulmonary arteriovenous malformations and more severe episodes of gastrointestinal bleeding than do patients with HHT type 2. However, no significant changes in the severity of epistaxis, age of presentation and mortality rates have been demonstrated. (3)

On the other hand, more detailed descriptions of clinical manifestations and their frequencies seem relevant since they are data that can help a clinician suspect this disease which otherwise might initially be classified as an orphan disease. At least 90% of patients present nosebleeds, and 80% of HHT patients have gastric or small intestine telangiectasias although only 25% to 30% develop overt bleeding which tends to occur in the fifth to sixth decade of life (rarely before 40 years). (1, 4) These data are similar to those found in the study of Dr. Mosquera et al. It is also important to take into account other manifestations. Cardiac manifestations (acute myocardial infarcts and arrhythmia) have low prevalences. Arrhythmia is the most frequent cardiac manifestation. (5)

There is also evidence that these patients have a higher prevalence of hepatic focal nodular hyperplasia. (6) We point out these clinical data to complement the article since they were not discussed in the patients of the published series.

As part of the review of the available literature, we would also like to complement the article in regard to clinical and endoscopic management. According to reports in the literature, oral or parenteral iron supplements may be sufficient treatment for mild anemia and chronic bleeding of patients with HHT and could even be defined as the first-line. (1) Among the pharmacological treatments described is hormonal therapy (estrogen/progesterone or danocrine preparations). (7) As a second line, antifibrinolytics (aminocaproic acid or tranexamic acid) have been used, (8) and there are also reports of the use of tamoxifen, interferon, thalidomide and sirolimus. (9)

In endoscopic therapy, Nd:YAG (neodymium-doped yttrium aluminum garnet; Nd:Y3Al5O12) lasers and argon plasma coagulation (APC) have been described. The latter is considered to be the most effective method available today. Multiple attempts at local endoscopic therapy are not recommended due to the additive risks of adverse events without additional benefit. (1, 7, 10) There are also data in favor of the use of N-acetylcysteine as an antioxidant. Although prospective controlled studies of its efficacy have yet to be done, it is considered to be a promising management possibility. (11)

We should not put aside recent guidelines which suggest an approach based on five specific measures to optimize care and reduce morbidity and mortality rates: detection of pulmonary arteriovenous malformations (AVM), advice regarding nasal bleeding, evaluation of iron deficiency, antibiotic prophylaxis before dental and surgical procedures, and pregnancy advice. It is known that most pregnancies in women with HHT develop normally. Major complications are rare, but survival is better if HHT is recognized and addressed prior to pregnancy. (10, 12)

The Mayo Clinic currently has the most experience managing HHT-related bleeding with intravenous bevacizumab. In general, it is well tolerated, but a relevant adverse effect is arterial hypertension. It is usually benign course and responds well to medical management. From a cost-benefit perspective that considers transfusions, hospitalization time and iron infusions, in the future biological therapy could become an earlier therapeutic approach. (4) There are reports of the use of pazopanib as an alternative for patients who are refractory to bevacizumab, but more controlled and prospective studies of its efficacy are still needed. (13)

Until 2011, there were no data that favored nutritional measures or lifestyle changes for managing this disease. (1) Despite this, in 2013, Silva et al. suggested that room humi-

dification, nasal lubrication and saline treatments could be beneficial for controllin epistaxis associated with HHT. They also suggested that modifying the intake of foods high in salicylates and those with natural anti-platelet activity (including red wine, spices, chocolate, coffee, certain types of fruit, garlic, ginger, ginseng, and ginkgo biloba) could be beneficial. (14)

REFERENCES

1. Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, Geisthoff UW, McDonald J, Proctor DD, et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet.* 2011 Feb;48(2):73-87. doi: 10.1136/jmg.2009.069013.
2. Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev.* 2010 Nov;24(6):203-19. doi: 10.1016/j.blre.2010.07.001.
3. Kjeldsen AD, Møller TR, Brusgaard K, Vase P, Andersen PE. Clinical symptoms according to genotype amongst patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Intern Med.* 2005 Oct;258(4):349-55. doi: 10.1111/j.1365-2796.2005.01555.x.
4. 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 Clin Proc.* 2018 Feb;93(2):155-166. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.11.013.
5. Shovlin CL, Awan I, Cahilog Z, Abdulla FN, Guttmacher AE. Reported cardiac phenotypes in hereditary hemorrhagic telangiectasia emphasize burdens from arrhythmias, anemia and its treatments, but suggest reduced rates of myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2016 Jul 15;215:179-85. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.04.006.
6. Buscarini E, Danesino C, Plauchu H, de Fazio C, Olivieri C, Brambilla G, et al. High prevalence of hepatic focal nodular hyperplasia in subjects with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Ultrasound Med Biol.* 2004 Sep;30(9):1089-97. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2004.08.004.
7. van Cutsem E, Rutgeerts P, Vantrappen G. Treatment of bleeding gastrointestinal vascular malformations with oestrogen-progesterone. *Lancet.* 1990 Apr 21;335(8695):953-5. doi: 10.1016/0140-6736(90)91010-8.
8. Gaillard S, Dupuis-Girod S, Boutitie F, Rivière S, Morinière S, Hatron PY, et al. Tranexamic acid for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia patients: a European cross-over controlled trial in a rare disease. *J Thromb Haemost.* 2014 Sep;12(9):1494-502. doi: 10.1111/jth.12654.
9. Skaro AI, Marotta PJ, McAlister VC. Regression of cutaneous and gastrointestinal telangiectasia with sirolimus and aspirin in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Ann Intern Med.* 2006 Feb 7;144(3):226-7. doi: 10.7326/0003-4819-144-3-200602070-00030.
10. Shovlin CL, Sodhi V, McCarthy A, Lasjaunias P, Jackson JE, Sheppard MN. Estimates of maternal risks of pregnancy

- for women with hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): suggested approach for obstetric services. *BJOG*. 2008 Aug;115(9):1108-15. doi: 10.1111/j.1471-0528.2008.01786.x.
11. de Gussem EM, Snijder RJ, Disch FJ, Zanen P, Westermann CJ, Mager JJ. The effect of N-acetylcysteine on epistaxis and quality of life in patients with HHT: a pilot study. *Rhinology*. 2009 Mar;47(1):85-8.
 12. Shovlin CL, Buscarini E, Kjeldsen AD, Mager HJ, Sabba C, Droege F, et al. European Reference Network For Rare Vascular Diseases (VASCERN) Outcome Measures For Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia (HHT). *Orphanet J Rare Dis*. 2018 Aug 15;13(1):136. doi: 10.1186/s13023-018-0850-2.
 13. Parambil JG, Woodard TD, Koc ON. Pazopanib effective for bevacizumab-unresponsive epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope*. 2018 Oct;128(10):2234-2236. doi: 10.1002/lary.27129.
 14. Silva BM, Hosman AE, Devlin HL, Shovlin CL. Lifestyle and dietary influences on nosebleed severity in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope*. 2013 May;123(5):1092-9. doi: 10.1002/lary.23893.

Reply to the letter to the Editor

Gabriel Mosquera-Klinger,^{1*} Kenny Gálvez Cárdenas,² Alejandro Ocampo Hincapié.³

1 Internist and gastroenterologist in the Gastroenterology and Digestive Endoscopy Unit at the Hospital Pablo Tobón Uribe in Medellín, Colombia

2 Internist and hematologist at the Hospital Pablo Tobón Uribe in Medellín, Colombia

3 Coordinator of Non-medical Plan Services and Support in the Admissions Department of the Hospital Pablo Tobón Uribe in Medellín, Colombia

*Correspondence: gami8203@yahoo.com

Received: 29/07/19

Accepted: 30/07/19

Dear Editor:

We thank you in advance for the contributions received by from Dr. Costa Barney and Dr. Castañeda. We are pleased to know that our case series has been reviewed and analyzed by this honorable working group. Their valuable comments can certainly contribute to managing and monitoring these patients who suffer from such a complex condition, and perhaps interesting guidelines can be established for future studies in this field. For us, it is a pleasure that our work has raised concerns that can be discussed in the academic environment of this type of publication.

The Curacao criteria remain the diagnostic gold standard, especially when three or more of its criteria are present (*defined* diagnosis). (1, 2) Confirmation of a *defined* diagnosis is not required because current management recommendations remain unchanged except in the rare situation of the *SMAD4* mutation with the theoretical risk of its association with juvenile polyposis. (3) Incidentally, this is the rarest of the genetic mutations identified in this disease.

We agree that this disease is uncommon in our environment. In fact, it is one of the 2,271 diseases that are officially listed as orphan-rare diseases in Colombia. Because it is an orphan disease, it is mandatory to report all cases to SIVIGILA (Sistema de Información para la Vigilancia en Salud Pública - Public Health Surveillance Information System). This disease's code number is 844 while its ICD-10 code number is I780. Based on the provisions of current regulations regarding the national registry and notification of patients with orphan diseases, we want to clarify that when no confirmatory diagnostic test has been determined for an orphan disease, or when no such test is available in Colombia, notification will be made on the basis of the clinical diagnosis declared by one or more of the treating doctors. The declaration of a clinically confirmed orphan disease will be made based on scientifically accepted classifications, medical history and other patient records that confirm the presence of the orphan disease (Ministry of Social Protection, Resolution 946 of April 22, 2019). We make this clarification because, as mentioned in our study, all patients included therein were diagnosed on the basis of the Curacao criteria. Also, genetic tests are not often available in our environment even though they are part of the procedures of the health benefits plan.

Currently there are only 15 sites in Colombia that can do genetic and metabolic tests for this disease. They are mostly based in Bogotá, and none are in Medellín. In addition, although these sites collect the samples, they are processed in laboratories in the United

States. The confirmatory genetic tests for this disease available in these centers and suggested by the Ministry are for ACVRL1, ENG, SMAD4, MADH4, GDF2. Each test has an estimated cost of 4 million pesos and average delivery time is 50 days. We reiterate that, in the absence of genetic confirmatory tests, a *defined* clinical diagnosis of Rendu-Osler-Weber syndrome on the basis of the Curaçao criteria is sufficient. Hopefully, a diagnosis will be endorsed by a multidisciplinary group. For this reason, our discussion cites Kjeldsen et al. At follow-ups of more than 7 years, they found no significant differences in the mortality rates of patients related to genetic diagnoses and/or establishment of disease subtype. (4) With the data described, we confirm that our position is only to request these tests in selected patients who do not meet the *defined* criteria of Curaçao. We believe that genetic tests can be useful and may also be requested for asymptomatic first-degree relatives without stigmata of the disease as an initial screening method.

We would like to take advantage of this space to suggest development of a multicenter study that can bring together the majority of patients with this disease in Colombia. Perhaps with more data we can propose a follow-up strategy based on the best currently available evidence.

Regarding clinical manifestations, we agree that extension of this description could be of interest to clinicians. The fact that the patients described in our series had no cardiac manifestations can be explained by the low prevalences described in other series. Four of the six patients with hepatic manifestations had vascular malformations while two had hepatic focal nodular hyperplasia.

We agree with what has been described about medical treatment. The data in our work reflect only the actions performed on the patients treated at our center. (5) For patients with very extensive disease who frequently consulted the emergency department due to bleeding, the approach was almost always to initially stabilize the patient. In cases of severe anemia, blood products were transfused. If endoscopy documented high-risk stigmata or recent bleeding, argon plasma therapy was administered, as described.

A retrospective review found no data in the medical records that suggest complications during endoscopic procedures despite multiple interventions.

Regarding the general recommendations provided by the literature review by Dr. Costa Barney and Dr. Castañeda, we can only comment that patients with Rendu-Osler-Weber syndrome are complex and usually require multidisciplinary management. For this reason, any intervention aimed at improving the quality of life or increasing the life expectancy of these patients might be useful, but interventions should be individualized and should weigh risks against benefits. Of course, the context must be analyzed to be fair in terms of the costs and benefits of each intervention, since it is possible that one patient may require multiple interventions during the natural evolution of the disease.

REFERENCES

1. Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, Geistho UW, McDonald J, Proctor DD, et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet.* 2011;48(2):73-87. doi: 10.1136/jmg.2009.069013.
2. Sharathkumar AA, Shapiro A. Hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Haemophilia* 2008;14(6):1269-80. doi: 10.1111/j.1365-2516.2008.01774.x.
3. Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: Pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev.* 2010 Nov;24(6):203-19. doi: 10.1016/j.blre.2010.07.001.
4. Kjeldsen AD, Møller TR, Brusgaard K, Vase P, Andersen PE. Clinical symptoms according to genotype amongst patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Intern Med.* 2005;258(4):349-55. doi: 10.1111/j.1365-2796.2005.01555.x.
5. Mosquera-Klinger G, Gálvez-Cárdenas K, Valencia AM. Diagnóstico y tratamiento de pacientes con telangiectasia hemorrágica hereditaria (síndrome de Rendu-Osler-Weber) en un hospital universitario en Colombia. *Rev Colomb Gastroenterol* 2019;34(2):152-158. doi: 10.22516/25007440.280.