



Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome): literature review.

Aleksandr Marchockij¹, Dominyka Stragytė¹

¹*Lithuanian university of health sciences, Medical Academy, Faculty of Medicine*

Abstract

Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT), also known as Rendu-Osler-Weber syndrome, is a rare autosomal dominant disease with an approximate prevalence of 1/6,000 in Europe. The prevalence may be even higher due to atypical clinical manifestations of the disease. There are three types of HHT: HHT1 - caused by mutations in ENG gene, HHT2 - caused by mutations in ACVRL1 gene and JPHT - juvenile polyposis-HHT overlap syndrome - caused by mutations in SMAD4 gene. These mutations cause the development of vascular defects - telangiectasias and arteriovenous malformations (AVMs), which appear in various organs. Frequency and severity of the complications depends on the type and location of the lesions. HHT diagnosis is based on Curacao criteria. Treatment methods are chosen individually and target management of bleeding, anaemia and symptoms related to AVMs.

Keywords: Hereditary haemorrhagic telangataemia (PHT), Rendu-Osler-Weber syndrome, telangiectiasis, arteriovenous malformation (AVM).

Paveldėta hemoraginė telangiektazija (Rendu-Osler-Weber sindromas): literatūros apžvalga.

Aleksandr Marchockij¹, Dominyka Stragytė¹

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos fakultetas

Santrauka

Paveldėta hemoraginė telangiektazija (PHT), arba Rendu-Osler-Weber sindromas, yra autosominiu dominantiniu būdu paveldima genetinė patologija. PHT yra reta liga, kurios paplitimas Europoje yra apie 1/6,000 gyventojų. Manoma, kad ligos paplitimas gali būti didesnis, kadangi liga pasireiškia netipiniais simptomais. PHT skirstoma į tris tipus: PHT1 - esant *ENG* geno mutacijai, PHT2 - esant *ACVRL1* geno mutacijai, HTJP - juvenilinės polipozės persidengimo sindromas - nustačius *SMAD4* geno mutacijas. Dėl šių mutacijų vystosi kraujagysliniai pažeidimai - telangiektazijos bei įvairių organų arterioveninės malformacijos (AVM). Priklausomai nuo pažeidimo vietos ir tipo, vystosi įvairaus sunkumo komplikacijos, kurių dažnis taip pat skiriasi. PHT diagnostika remiasi Curacao diagnostikos kriterijais. Gydymas yra individualus ir remiasi kraujavimų bei anemijos korekcija bei AVM sukeltų simptomų valdymu.

Raktiniai žodžiai: Paveldėta hemoraginė telangiektazija (PHT), Rendu-Osler-Weber sindromas, telangiektazija, arterioveninė malformacija (AVM).

Ivadas

Paveldėta hemoraginė telangiektazija (PHT), arba Rendu-Osler-Weber sindromas, yra autosominiu dominantiniu būdu paveldima genetinė patologija, kuriai būdingas angiogenezės sutrikimas, pasireiškiantis įvairiomis klinikinėmis išraiškomis [1]. PHT yra reta liga, kurios paplitimas Europoje yra apie 1/6,000 gyventojų [2]. Pastebėtas dažnesnis ligos pasireiškimas moterų tarpe [3] bei vyresniame amžiuje [4]. Manoma, kad ligos paplitimas gali būti didesnis, kadangi liga pasireiškia netipiniais simptomais [1,4]. Pagal tai, kokio geno mutacija nustatoma, PHT skirstoma į tris tipus [7-9]: (1) PHT1 - esant *ENG* geno mutacijai, (2) PHT2 - esant *ACVRL1* geno mutacijai, (3) HTJP - juvenilinės polipozės persidengimo sindromas - nustačius *SMAD4* geno mutacijas. Dėl šių mutacijų vystosi kraujagysliniai pažeidimai - telangiektazijos bei įvairių organų arterioveninės malformacijos (AVM) [1,6]. PHT1 pacientų tarpe dažniau pasireiškia plaučių bei smegenų AVM, o PHT2 - kepenų AVM [12,13]. Priklausomai nuo pažeidimo vietos ir tipo, vystosi įvairaus sunkumo komplikacijos, kurių dažnis taip pat skiriasi. Dažniausios komplikacijos PHT sergančiųjų tarpe yra kraujavimas iš nosies ir virškinamojo trakto bei kraujavimo sukelta geležies stokos anemija [1,14,17]. Plaučių AVM dažniausiai sukelia dusulį, tačiau retais atvejais gali sukelti gyvybiškai pavojingas komplikacijas [1,2,22,23]. Smegenų AVM mažiems vaikams sukelia vystymosi sutrikimus, o suaugusiems simptomų dažniausiai nesukelia ir yra diagnozuojamos arba atsitiktinai, arba dėl plyšimo išsiliejus kraujui [1-3,25-28]. Hepatinės AVM taip pat retai sukelia simptomus, tačiau jų atsiradimas yra susijęs su reikšmingai didesne mirtingumo rizika [1,12,29]. PHT diagnostika remiasi 2000 metais suformuotais Curacao diagnostikos kriterijais, kuriais vadovaujamosi ir šiomis dienomis [31]. Gydomo principai remiasi kraujavimų bei sukeltos anemijos korekcija bei AVM sukeltų simptomų valdymu.

Apibrėžimas ir epidemiologija

Paveldėta hemoraginė telangiektazija (PHT), dar vadinama Rendu-Osler-Weber (ROW)

sindromu, yra autosominiu dominantiniu (AD) būdu paveldima genetinė patologija, kuriai būdingas angiogenezės sutrikimas, pasireiškiantis įvairiomis klinikinėmis išraiškomis [1].

PHT yra reta liga, kurios paplitimas Europoje yra apie 1/6,000 gyventojų, o iš viso serga apie 85,000 europiečių [2]. 2010 metais Jungtinėje Karalystėje nustatytas ligos paplitimas 1,06/10,000 gyventojų bei pastebėtas dažnesnis ligos pasireiškimas moterų tarpe [3]. Jungtinėse Amerikos Valstijose atliktas tyrimas parodė, jog PHT paplitimas šalyje yra 0,3/10,000 gyventojų, tačiau ligos dažnis vyresniame amžiuje didėja - jaunesnių nei 30 metų pacientų tarpe PHT paplitimas buvo 0,1/10,000, o vyresnių nei 70 metų - 1,0-1,1/10,000 gyventojų [4]. Tam tikruose geografiniuose regionuose aprašyti didesni šios ligos pasireiškimo dažniai - ištyrus 219 Kiurasao bei Bonero salų gyventojų, turėjusių pirmos eilės giminaičių, sirgusių PHT, nustatyta, jog paplitimas šiame regione yra maždaug 1/1,330 gyventojų [5]. Autoriai pastebi, jog dėl netipinių simptomų PHT gana dažnai nėra iki galo diagnozuojama, todėl manoma, kad ligos paplitimas gali būti dar didesnis [1,4].

Genetika

PHT yra paveldima autosominiu dominantiniu būdu, tačiau jai yra būdingas varijuojantis penetrantiškumas bei ekspresyvumas [1]. PHT gali sukelti daugybę įvairių mutacijų, kurios sutrikdo transformuojančio augimo faktoriaus β (TGF- β) medijuojamus kelius kraujagyslių endotelinėse ląstelėse. Dėl šio sutrikimo formuojasi arterioveninės malformacijos (AVM), kraujagyslės tampa labai trapios [5]. Šiuo metu yra atrasta daugiau nei 600 tokių mutacijų bei identifikuoti trys pagrindiniai ligą sukeliantys genai [6]. Pagal tai, kokio geno mutacija nustatoma, PHT skirstoma į tris tipus [7-9]:

- Pirmasis tipas (PHT1) - nustačius *ENG* geno, koduojančio baltymą endogliną, mutacijas. Šio geno mutacijos nustatomos maždaug 61% atvejų.
- Antrasis tipas (PHT2) - nustačius *ACVRL1* geno, koduojančio ALK1 (*angl. activin receptor-like*)

kinase 1) baltymą, mutacijas. Geno mutacijos nustatomos apie 37% atvejų.

- Trečiasis tipas (HTJP) - PHT-juvenilinės polipozės persidengimo sindromas - nustačius *SMAD4* geno, kuris yra siejamas su juvenile polipoze, sekos mutacijas. Šis tipas nustatomas tik apie 2% atvejų.

Yra dar bent dvi neidentifikuotos mutacijos, galinčios sukelti klasikinę PHT - *HHT3* ir *HHT4* [10]. Mutacijų pasekoje susiformuojantys kraujagysliniai pažeidimai varijuoja nuo poodinių ar gleivinių mikrokraujagyslių (arteriolių, venulių, kapiliarų) išsiplėtimų (telangiectazijų) iki kelių centimetrų skersmens siekiančių AVM, kuriose išnykus kapiliarams, arterijos su venomis susijungia tiesiogiai [1,6].

Taip pat tyrinėjama kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (*angl. vascular endothelial growth factor* (VEGF)) reikšmė PHT vystymesi, kadangi pacientų, sergančių PHT, kraujo plazmoje būdingi padidėję VEGF bei TGF- β 1 kiekiai [11].

Genotipo-fenotipo koreliacija. Visi klasikiniai PHT požymiai (kraujavimas iš nosies, telangiectazijos, AVM) gali pasireikšti pacientams su PHT1, PHT2 bei HTJP [1]. Danijoje bei Italijoje atlikti tyrimai parodė, jog plaučių (PAVM) bei smegenų (CAVM) kraujagyslių AVM dažniau nustatomos PHT1 pacientams, tuo tarpu kepenų kraujagyslių AVM (HAVM) dažniau nustatomos PHT2 pacientams [12,13]. Kita vertus, 2015 metais *American Journal of Neuroradiology* publikuotas tyrimas, kuriame ištirti 75 PHT sergantys pacientai su diagnozuotomis CAVM, parodė, jog genotipo-fenotipo koreliacijos tarp šių pacientų nebuvo [24].

Klinikinės išraiškos ir diagnostika

Kraujavimas iš nosies yra dažniausiai pasitaikanti klinikinė ligos išraiška. Pacientus vargina besikartojantis spontaniškas kraujavimas iš nosies gleivinėje susiformavusių telangiectazijų. Apklausus 666 PHT sergančius pacientus, net 649 (97%) nurodė pasitaikančius kraujavimo iš nosies epizodus, o 326 (49%) iš jų kraujavimo stabdymui yra reikalingos invazinės procedūros [14]. Kitame tyrime, kuriame dalyvavo 220 sergančiųjų PHT, nustatyta, jog apie pusę pacientų kraujavimai iš nosies vargina

kas dieną, o tris ketvirčius - bent kartą per savaitę [15]. Kraujavimus gali išprovokuoti įvairūs faktoriai - aplinkos temperatūra, drėgmė, fizinis aktyvumas, kūno pozicija [14,15]. Intensyvus kraujavimas gali sukelti hemodinamikos sutrikimus, o dėl pasikartojančių kraujavimų ilgainiui vystosi antrinė geležies stokos anemija. Apklausia, kurioje dalyvavo 894 PHT sergantys pacientai, parodė, jog eritrocitų masės transfuzijos dėl kraujavimo iš nosies buvo reikalingos 26,6% pacientų [16].

Kraujavimas iš virškinamojo trakto (VT) pasitaiko maždaug trečdaliui sergančiųjų PHT ir dažniausiai pasireiškia geležies stokos anemija arba ūmiu kraujavimu iš VT epizodu, įprastai vyresniame nei 40 metų amžiuje [17]. Telangiectazijos gali susiformuoti bet kurioje VT dalyje, tačiau dažniau yra nustatomos skrandyje bei dvylikapirštėje žarnoje ir yra identifikuojamos endoskopinio tyrimo metu. Retais atvejais gali susiformuoti AVM, aneurizmos bei varikozės, kurios vizualizuojamos angiografiniais tyrimais [18].

Odos ir gleivinių telangiectazijos daugumai pacientų atsiranda vyresniame amžiuje. PHT būdingos telangiectazijos ant lūpų, liežuvio, žandų gleivinės bei rankų pirštų galų. Galimas kraujavimas iš šių telangiectazijų, tačiau jis nėra kliniškai reikšmingas [19].

Kliniškai reikšmingos arterioveninės malformacijos formuojasi plaučiuose, smegenyse bei kepenyse:

- **Plaučių arterioveninės malformacijos (PAVM)** yra plonasienės pakitusios kraujagyslės, kurios pakeičia kapiliarus tarp arterinės ir veninės kraujotakos, suformuodamos šuntus iš dešinės į kairę. PAVM sergančiųjų PHT tarpe nustatoma 11-40% atvejų [20], o pasireiškimo dažnis yra žymiai didesnis PHT1 tarpe dėl *ENG* mutacijos [21]. Simptomai pasireiškia tik apie 40% pacientų su PAVM. Kraujui tekant per šuntus, jis nėra oksigenuojamas, dėl to dažniausiai pasireiškia dusulys, hipoksemija bei cianozė. Kraujo atkosėjimas, manoma, atsiranda plyšus endobronchinei ar intraparenchiminei PAVM ir gali būti gyvybiškai pavojingas [20,22]. Rečiau pasitaikantys simptomai yra krūtinės skausmas, kuris yra susijęs su pleuros ar bronchų pažeidimu, bei auskultacijos metu išklausomi

ūšesiai. Plautinė hipertenzija diagnozuojama apie 10% pacientų [22]. Ypatingai svarbu nustatyti PAVM nėščiosioms, kadangi apie 1% nėštumo atvejų baigiasi motinos mirtimi [2]. Su PAVM taip pat siejamos neurologinės komplikacijos, iš kurių dažniausiai pasitaiko insultas bei smegenų abscesas. Šie procesai išsivysto dėl paradoksinės embolizacijos iš plaučių kraujotakos, kadangi PAVM atveju išnykę kapiliarai neatlieka „filtro“ funkcijos. Taip pat gali varginti traukulių epizodai, migrena, galvos skausmai, alpimo epizodai [1,23].

PAVM diagnostikai svarbiausi tyrimai yra transtorakalinė kontrastinė echokardiografija, kurios pagalba įvertinama, ar yra šuntai iš dešinės į kairę, bei krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija [23].

- **Smegenų arterioveninės malformacijos (CAVM) PHT atveju** vystosi tiek galvos, tiek stuburo smegenyse. CAVM pasireiškia maždaug 10-20% sergančiųjų PHT, o didesnis pasireiškimo dažnis stebimas PHT1 pacientų tarpe [24].

PHT atveju nustatomos CAVM yra klasifikuojamos į tris tipus: (1) didelės tėkmės arterioveninės fistules (AVF), (2) klasikinės „lizdines“ AVM bei (3) mikro AVM ar kapiliarines malformacijas. Didelės AVM bei AVF įprastai nustatomos mažiems vaikams, o nedidelės AMV dažnesnės vyresnio amžiaus pacientų tarpe. Dažniausiai, apie 60%, nustatomos klasikinės AVM, o daugybinis šių malformacijų nustatymas ypač būdingas PHT [24,25].

Klinikinis pasireiškimas bei prognozė priklauso malformacijos tipo bei vietos. AVF ir AVM kūdikiams gali sukelti sisteminės kraujotakos perkrovą, dėl ko gali išsivystyti širdies nepakankamumas, intrakranijinio spaudimo padidėjimo sąlygota makrocefalija ar hidrocefalija [1,25]. Vis tik daugeliu atvejų klasikinės AVM klinikinių simptomų nesukelia ir yra diagnozuojamos arba atsitiktinai, arba jau pasireiškus rimtoms komplikacijoms, pavyzdžiui, kraujavimui. Traukulių epizodai pasireiškia apie 10% atvejų [25].

Kapiliarinės telangiektazijos dažniausiai kliniškai nepasireiškia ir yra diagnozuojamos atsitiktinai. Šių malformacijų prognozė yra gera, kadangi su jomis susijusių kraujavimo atvejų

nėra aprašyta ir tik retais atvejais pasireiškia tokie simptomai kaip galvos skausmas, pykinimas bei traukuliai [25,26]. Stuburo smegenų kraujagyslinių malformacijų pasireiškimo dažnis sergančiųjų PHT tarpe nėra tiksliai žinomas, tačiau nustatytas žymiai didesnis pasireiškimas tarp PHT pacientų, lyginant su idiopatinės kilmės kraujagyslinėmis malformacijomis [25]. Šios malformacijos dažniausiai sutinkamos vaikų tarpe. Krings et al. nustatė, jog jaunesnių nei 2 metų amžiaus vaikų tarpe dažniausia stuburo AVF priežastis buvo PHT. Šios malformacijos yra susijusios su bloga prognoze, kadangi sukelia sunkius neurologinius sutrikimus - tetra- ar paraplegiją bei subarachnoidinio tarpo hemoragiją [27]. SAVM diagnozuojamos kompiuterinės tomografijos (KT), magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) ir/ar kompiuterinės tomografijos angiografijos (KTA) bei magnetinio rezonanso angiografijos (MRA) metu [28].

- **Kepenų pažeidimas** pasireiškia iki dviejų trečdalių PHT atvejų ir dažniausiai nesukelia jokių simptomų [1]. Reikšmingai didesnis pasireiškimo dažnis stebimas PHT2 pacientų tarpe [12]. Simptomų pasireiškimas yra susijęs su reikšminga mirtingumo rizika. Garcia-Tsao et al. [29] ištyrė PHT sergančius pacientus, kuriems nustatyti fiziniai ar laboratoriniai kepenų pažeidimo požymiai, ir išskyrė tris kliniškai išraiškas:
 1. Didelio minutinio tūrio širdies nepakankamumas, kuris vystosi dėl arterioveninių šuntų. Ši kepenų kraujagyslių malformacija nustatyta dažniausiai.
 2. Portinė hipertenzija, kurios vystymosi mechanizmas gali būti dvejopas - sukelta arterioportinių šuntų arba židininės mazginės hiperplazijos, dėl kurios sutrinka veninė kraujotaka ir vystosi sinusoidinė hipertenzija. Šių procesų pasekoje išsivystęs masyvus ascitas PHT atveju yra vienas iš blogiausių prognostinių požymių.
 3. Peribiliarinio rezginio (kepenų arterijos šakos) išemija, kuri vystosi dėl arterioportinių bei arterioveninių šuntų. Procesui progresuojant gali išsivystyti tulžies latakų nekrozė bei cholangitas, latakų striktūros, formuoti cistos bei atsirasti tulžies ekstravazacija. Tokiems pacientams yra didelė sepsio bei kepenų nepakankamumo rizika.

Rečiau pasitaikančios PHT sukeltos kepenų pažeidimo klinikinės išraiškos yra portosisteminė encefalopatija, kuri vystosi dėl kraujo nutekėjimo iš vartų venos į kepenų venas - identišškai kepenų cirozės atvejui. Taip pat aprašyti reti mezenterinės išemijos atvejai dėl kraujo nutekėjimo per hepatines AVM [10]. Hepatinės AVM diagnozuojamos KT, MRT, Doplerio ultragarsinio tyrimo ar angiografijos metu. Kepenų biopsijos atlikti nerekomenduojama dėl kraujavimo rizikos [1].

Venų tromboembolijos - 2012 metais publikuotas tyrimas, kuriame dalyvavo 609 pacientai, sergantys PHT, parodė, jog mažas geležies kiekis kraujyje (dėl kraujavimų bei nepakankamo geležies atsargų atstatymo) yra susijęs su padidėjusia VIII krešumo faktoriaus koncentracija kraujo plazmoje bei padidėjusia venų tromboembolijų rizika [30].

2000 metais suformuoti **klinikiniai PHT diagnostikos Curacao kriterijai**, kuriais remiantis PHT diagnozuojama ir šiomis dienomis [31]. Kriterijai ir diagnozės tikimybė pavaizduota 1 lentelėje.

Kriterijai	PHT Diagnozė
1. Spontaninis besikartojantis kraujavimas iš nosies	≥3 kriterijai - PHT diagnozė neabejotina
2. Telangiektazijos; daugybinės ir būdingose vietose (lūpų, burnos gleivinėje, nosyje, ant pirštų)	2 kriterijai - PHT diagnozė galima ar įtariama
3. Gastrointestinalinės telangiektazijos, plaučių, kepenų, smegenų AVM	1 kriterijus - PHT diagnozė mažai tikėtina
4. Šeiminė anamnezė: pirmos kartos artimasis, kuriam nustatyti minėti simptomai	

1 lentelė. Curacao diagnostikos kriterijai ir diagnozės tikimybė

Geneti

seką *ENG*, *ACVRL1* ar *SMAD4* genuose taip

patvirtina PHT diagnozę, tačiau neigiamas šio tyrimo rezultatas neleidžia atmesti PHT diagnozės [2].

Gydymo principai

Kraujavimas iš nosies yra pagrindinė kraujo netekimo priežastis, kurios neretai pakanka išsivystyti geležies stokos anemijai, net ir nesant kraujavimui iš virškinamojo trakto. Dėl šios priežasties kraujavimo iš nosies stabdymas yra vienas iš pagrindinių gydymo tikslų [32]. Stabdymui bei prevencijai yra taikomos vietinės bei sisteminės priemonės:

- 1) **Vietinės priemonės.** Izotoniniai nosies purškalai (INP) apsaugo nuo nosies gleivinės džiūvimo. Atliktuose tyrimuose, kur šie tirpalai buvo naudojami kaip placebo, parodė reikšmingą jų naudą. Ištyrus 80 PHT sergančių pacientų, kuriems atsitiktine tvarka skirtas arba intranazalinis bevacizumabas, arba INP, nustatyta, jog net 27 pacientams, gavusiems INP, sumažėjo kraujavimo iš nosies stiprumas [33].

Kitame tyrime, kuriame 121 PHT sergančiam pacientui atsitiktine tvarka buvo skirtas intranazalinis bevacizumabas, estriolis, traneksamo rūgštis arba INP, nustatyta, jog nei viena iš šių priemonių nėra pranašesnė už placebo (INP) kraujavimų iš nosies epizodų bei trukmės mažinimui [34]. Taip pat pastebėta, jog naudojant izotoninius tirpalus, oro drėkinimo priemonės bei nosies gleivinės tepalus, kraujavimo iš nosies dažnis bei kraujavimo trukmė sumažėjo [14]. Pastebėta, jog daliai pacientų kraujavimą iš nosies sukelia tam tikrų maisto produktų vartojimas [14]. Rekomenduojama vesti „maisto dienoraštį“ tam, kad identifikuoti maisto produktus, kurie galimai iššaukia kraujavimo epizodus [32].

Esant stipriems ar dažniems kraujavimams, rekomenduojama kreiptis į ausų, nosies ir gerklės gydytoją dėl invazinių gydymo priemonių pritaikymo. Palyginus 267 PHT pacientus, kuriems buvo pritaikyta pridedinimo procedūra, bei 221, kuriems taikyta lazerio terapija, nustatyta, jog lazerio terapija buvo efektyvi dažniau nei pridedinimo procedūra [14]. Kitos galimos priemonės yra nosies tamponada, lazerinė abliacija,

septodermoplastika, intranazalinės bevacizumabo injekcijos bei Young procedūra, kurios metu chirurgiškai uždaroma viena arba abi šnervės [32].

- 2) Sisteminės priemonės yra taikomos tiek kraujavimo iš nosies, tiek iš virškinamojo trakto stabdymui.
- **Tamoksifenas** yra gerai toleruojamas ir sukelia mažiau pašalinių reiškinių, lyginant su traneksamo rūgštimi bei bevacizumabu, tačiau šis preparatas nerekomenduojamas pacientams, kuriems yra buvusi nustatyta venų tromboembolija, prieširdžių virpėjimas ar kiti didelės venų ar arterijų tromboembolių rizikos veiksniai [32]. Atlikus placebo kontroliuojamą tyrimą, kuriame dalyvavo 25 PHT sergantys pacientai, nustatytas reikšmingai sumažėjęs kraujavimo iš nosies epizodų dažnis, lyginant su placebo grupe (90% prieš 18%). Kai kuriems pacientams laboratoriniuose tyrimuose nustatyta teigiama hemoglobino dinamika bei eritrocitų masės transfuzijų poreikio sumažėjimas [35].
 - **Traneksamo rūgštis (TA)** yra naudojama ūmaus kraujavimo atvejais, tačiau yra įrodyta ilgalaikio vartojimo nauda PHT atveju. Atlikus placebo kontroliuojamą tyrimą, nustatyta, jog TA vartojimas reikšmingai sumažino kraujavimų iš nosies trukmę, tačiau, lyginant su placebo, kraujavimų dažnis nesiskyrė [36]. Vis tik šis preparatas yra susijęs su didele venų tromboembolių rizika [30] ir nerekomenduojamas pacientams, kuriems yra nustatytos PAVM, kadangi yra aprašytų išeminio insulto atvejų šių pacientų tarpe, vartojant TA [37].
 - **Bevacizumabas** yra preparatas, inhibuojantis kraujagyslių endotelio augimo faktorių (VEGF). 2018 metais publikuotas tyrimas, kuriame dalyvavo 34 PHT sergantys pacientai, gydomi bevacizumabu dėl refrakteriškos anemijos, sukeltos kraujavimo iš nosies ar virškinamojo trakto. Nustatytas reikšmingai sumažėjęs kraujavimų dažnis bei trukmė, o transfuzijų poreikis sumažėjo nuo 82% iki 9%. Iš pašalinių reiškinių užfiksuotas pablogėjęs žaizdų gijimas, artralgija/artritas bei arterinė hipertenzija [38]. Aprašomos ir kitos su šio preparato vartojimu susijusios komplikacijos: tromboembolija, kairiojo skilvelio funkcijos disfunkcija, skrandžio bei žarnų perforacijos, proteinurija ir kt. [32].

- **Talidomidas** yra preparatas, turintis antiangiogenezinių bei imunomoduliacinių savybių. Nedidelės apimties tyrime aprašoma, jog šis preparatas sumažino kraujavimų iš nosies dažnį, tačiau dėl tokių reiškinių, kaip mieguistumas, periferinė neuropatija, pykinimas, vidurių užkietėjimas, apie du trečdaliai pacientų preparato vartojimą nutraukė [39].

Yra aprašyta daugiau preparatų, kurie gali turėti teigiamą efektą, gydant PHT sukeltas komplikacijas, tačiau dėl įrodymų stokos jų vartojimas turėtų būti ribojamas. Šie vaistai yra: N-acetilcisteinas, VEGF inhibitorius pazopanibas, imunosupresiniai preparatai - sirolimuzas bei interferonas, aminokaprono rūgštis [32].

Virškinamojo trakto pažeidimai. Stiprus ir besikartojantis kraujavimas iš virškinamojo trakto, reikalaujantis gydymo, dažniausiai pasireiškia PHT3 pacientų tarpe. Medikamentinio gydymo taktika yra tokia pati, kaip ir kraujavimo iš nosies atveju. Galimos invazinės kraujavimo stabdymo procedūros yra šios:

- Argono plazmos koaguliacija (APC). Tarptautinės PHT diagnostikos ir gydymo gairės nurodo, jog APC procedūra šiuo metu yra efektyviausia endoskopinė procedūra kraujavimui iš virškinamojo trakto telangiektazijų stabdyti. Tačiau rekomenduojama procedūrą atlikti tik vieną kartą, kadangi kraujavimo atsinaujinimo atveju kartotinis procedūros atlikimas tikriausiai taip būtų neefektyvus, o didesnis procedūrų skaičius didina perforacijų riziką [40].
- Embolizacijos bei chirurginio gydymas efektyvumas yra ribotas dėl ligos atsinaujinimo, tačiau šios procedūros gali būti naudingos, kai reikia skubiai stabdyti kraujavimą iš pavienių kraujavimo židinių. Šie metodai taip pat rekomenduojami tada, kai kraujavimo šaltinio negalima pasiekti endoskopiškai [32].

Geležies stoką bei geležies stokos anemiją dažniausiai sukelia kraujavimai iš nosies bei virškinamojo trakto. Jų korekcijai taikoma dieta, turtinga maisto produktais, turinčiais daug geležies, peroralinių geležies papildų vartojimas bei geležies įsiurbimą inhibuojančių medžiagų (pavyzdžiui, arbatos) vengimas [6,32]. Sunkios anemijos atvejais yra taikomos geležies

preparatų injekcijos bei eritrocitų masės transfuzijos [41].

British Thoracic Society pacientų su **plaučių arterioveninėmis malformacijomis (PAVM)** gydymui rekomenduoja [42]:

- Skirti antibiotikoprofilaktiką prieš dantų gydymo ir kitas, potencialiai nesterilias procedūras, bei operacijas, kad sumažinti poprocedūrinės bakteriemijos riziką, kuri gali būti reikšminga smegenų absceso patogenezėje;
 - Jei PAVM dydis yra pakankamas embolizacijai, rekomenduojama emboloterapija. Esant mažesnėms PAVM, pateisinamas operacijos atlikimas;
 - Kai kurių šalių ekspertai rekomenduoja intraveninius filtrus, kurių dėka būtų išvengiama paradoksinės embolizacijos;
 - Vengti nardymo.
- Kepenų arterioveninės malformacijos (HAVM).** Europos Kepenų Ligų Tyrimų Asociacijos duomenimis, tik apie 8% HAVM sukelia simptomus, tačiau net 60% iš simptominių pacientų prireikia intensyvaus medikamentinio gydymo [43]. Geležies atsargų organizme palaikymas bei anemijos ir prieširdžių virpėjimo išvengimas yra pagrindiniai tikslai, norint pasiekti ilgalaikę kompensaciją [32].
- HAVM sukeltos portinės hipertenzijos, tulžies latakų pažaidos bei didelio minutinio tūrio širdies nepakankamumo gydymas yra palaikomasis ir orientuotas į širdies veiklos bei bendros būklės gerinimą ir geležies atsargų palaikymą [32,43].
 - Tyrime, kuriame tirti pacientai su HAVM sukeltu didelio minutinio tūrio širdies nepakankamumu, nustatyta, jog gydymas bevacizumabu reikšmingai sumažino širdies minutinį tūrį [44].
 - Esant neveiksmingam medikamentiniam gydymui, kepenų transplantacija yra gyvybę gelbstintis gydymo būdas pacientams, kuriems vystosi ūmus kepenų nepakankamas, nesuvaldomas širdies nepakankamumas ar portinė hipertenzija [32].
 - Kepenų arterijos embolizacija, ligavimas ar perrišimas neberekomenduojami dėl didelio komplikacijų dažnio bei iki 20% siekiančio mirtingumo [42].

Smegenų arterioveninių malformacijų (SAVM) gydymas remiasi ARUBA (A Randomized trial of Unruptured Brain AVM therapy) tyrimo rezultatais [45]:

- Asimptominių neplyšusių SAVM atveju turėtų būti taikomas medikamentinis gydymas (pvz., neurologinių simptomų malšinimui). Tyrimas parodė, jog mirties bei insulto rizika tiriamųjų, kuriems buvo taikomas medikamentinis gydymas, grupėje buvo kur kas mažesnė nei grupėje, kuriai buvo taikomas intervencinis gydymas;
- Sukeliančių sunkius simptomus ar plyšusių SAVM gydymui gali būti taikomos chirurginis pašalinimas, endovaskulinės procedūros bei stereotaksinė radioterapija.
- Smegenų kapiliarinės telangiectazijos yra susijusios su maža kraujavimų rizika, todėl jų atveju jokios intervencijos dažniausiai neindikuotinos.

Literatūros sąrašas:

1. Shovlin C. Clinical manifestations and diagnosis of hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome). 2018. [cited 2019 Apr 29] Available from: URL; www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-hereditary-hemorrhagic-telangiectasia-osler-weber-rendu-syndrome.
2. Shovlin CL, Buscarini E, Kjeldsen AD, Mager HJ, Sabba C, Freya Droege et al. European Reference Network For Rare Vascular Diseases (VASCERN) Outcome Measures For Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia (HHT). *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13:136.
3. Donaldson JW, McKeever TM, Hall IP, Hubbard RB, Fogarty AW. The UK prevalence of hereditary haemorrhagic telangiectasia and its association with sex, socioeconomic status and region of residence: a population-based study. *Thorax.* 2014;69(2):161–167.
4. Grosse SD, Boulet SL, Grant AM, Hulihan MM, Faughnan ME. The use of US health insurance data for surveillance of rare disorders: hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Genet Med.* 2014;16:33–39.
5. Westermann CJ, Rosina AF, De Vries V, de Coteau PA. The prevalence and manifestations

- of hereditary hemorrhagic telangiectasia in the Afro-Caribbean population of the Netherlands Antilles: a family screening. *Am J Med Genet A*. 2003;116A(4):324]
6. Govani FS, Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet* 2009; 17:860.
 7. McCallister KA, Grogg KM, Johnson DW, et al. Endoglin, a TGF beta binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1. *Nat Genet*. 1994;8:5-51.
 8. Johnson DW, Berg JN, Baldwin MA, et al. Mutations in the activin receptor-like kinase 1 gene in hereditary haemorrhagic telangiectasia type 2. *Nat Genet*. 1996;13:189-195.
 9. Gallione CJ, Repetto GM, Legius E, et al. A combined syndrome of juvenile polyposis and hereditary haemorrhagic telangiectasia associated with mutations in MADH4 (SMAD4). *Lancet*. 2004;363:852-859.
 10. Jackson SB, Villano NP, Benhammou JN, Lewis M, Pisegna JR, Padua D. Gastrointestinal Manifestations of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT): A Systematic Review of the Literature. *Dig Dis Sci*. 2017 Oct; 62(10): 2623-2630.
 11. Sadick H, Riedel F, Naim R, Goessler U, Hörmann K, Hafner M, Lux A. Patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia have increased plasma levels of vascular endothelial growth factor and transforming growth factor-beta1 as well as high ALK1 tissue expression. *Haematologica*. 2005;90(6):818.
 12. Letteboer TG, Mager JJ, Snijder RJ, Koeleman BP, Lindhout D, Ploos van Amstel JK, Westermann CJ. Genotype-phenotype relationship in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet*. 2006;43(4):371.
 13. SabbàC, Pasculli G, Lenato GM, Suppressa P, Lastella P, Memeo M, Dicuonzo F, Guant G. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: clinical features in ENG and ALK1 mutation carriers. *J Thromb Haemost*. 2007;5(6):1149.
 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.
 15. Elphick A, Shovlin CL. Relationships between epistaxis, migraines, and triggers in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope*. 2014 Jul;124(7): 1521-8.
 16. Hoag JB, Terry P, Mitchell S, Reh D, Merlo CA. *Laryngoscope*. 2010 Apr;120(4):838-43.
 17. Kjeldsen AD, Kjeldsen J. Gastrointestinal bleeding in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(2):415.
 18. Saltzman JR. Angiodysplasia of the gastrointestinal tract. 2018. [cited 2019 May 3] Available from: URL; www.uptodate.com/contents/angiodysplasia-of-the-gastrointestinal-tract.
 19. Pasculli G, Quarantana D, Lenato GM, Suppressa P, Lastella P, Guanti G, Sabba C. Capillaroscopy of the dorsal skin of the hands in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *QJM*. 2005;98(10):757.
 20. Gossage JR. Pulmonary arteriovenous malformations: Epidemiology, etiology, and pathology in adults. 2017. [cited 2019 May 5] Available from: URL; www.uptodate.com/contents/pulmonary-arteriovenous-malformations-epidemiology-etiology-and-pathology-in-adults.
 21. van Gent MV, Post MC, Snijder RJ, Westermann CJ, Plokker HW, Mager JJ. Real prevalence of pulmonary right-to-left shunt according to genotype in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia: a transthoracic contrast echocardiography study. *Chest*. 2010;138(4):833.
 22. Gossage JR. Pulmonary arteriovenous malformations: Clinical features and diagnostic evaluations in adults. 2017. [Cited 2019 May 5] Available from: URL; www.uptodate.com/contents/pulmonary-arteriovenous-malformations-clinical-features-and-diagnostic-evaluations-in-adults.
 23. Wong HH, Chan RP, Klat R, Faughnan ME. Idiopathic pulmonary arteriovenous malformations: clinical and imaging characteristics. *Eur Respir J*. 2011 Aug;38(2):368-75.
 24. Krings T, Kim H, Power S, Nelson J, Faughnan M, Young WL, Terbrugge KG et al. Neurovascular Manifestations in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: Imaging Features

- and Genotype-Phenotype Correlations. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015 May;36(5):863-870.
25. Brinjikji W, Iyer VN, Sorenson T, Lanzino G. Cerebrovascular Manifestations of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Stroke.* 2015 Nov;46(11):3329-37.
 26. Singer RJ, Ogilvy CS, Rordorf G. Vascular malformations of the central nervous system. 2012 [cited 2019 May 8] Available from: URL; www.uptodate.com/contents/vascular-malformations-of-the-central-nervous-system.
 27. Krings T, Chng SM, Ozanne A, Alvarez H, Rodesch G, Lasjaunias PL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia in children. Endovascular treatment of neurovascular malformations. Results in 31 patients. *Interv Neuroradiol.* 2005 Mar 17;11(1):13-23.
 28. Singer JR, Ogilvy CS, Rordorf G. Brain arteriovenous malformations. 2019. [cited 2019 May 9] Available from: URL; www.uptodate.com/contents/brain-arteriovenous-malformations.
 29. Garcia-Tsao G, Korzenik JR, Young L, Henderson KJ, Jain D, yrd B, Pollak JS, White RI Jr. Liver disease in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med.* 2000 Sep 28;343(13):931-6.
 30. Livesey JA, Manning RA, Meek JH, Jackson JE, Kulinskaya E, Laffan MA, Shovlin CL. Low serum iron levels are associated with elevated plasma levels of coagulation factor VIII and pulmonary emboli/deep venous thromboses in replicate cohorts of patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Thorax.* 2012 Apr;67(4):328-33.
 31. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughan RH, Westermann CH, Kjeldsen AD, Plauchu H. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet.* 2000 Mar 6;91(1):66-7.
 32. Shovlin C. Management of hereditary hemorrhagic telangiectasia. 2018. [cited 2019 May 12] Available from: URL; www.uptodate.com/contents/management-of-hereditary-hemorrhagic-telangiectasia.
 33. Dupuis-Girod S, Ambrun A, Decullier E, Fargeton AE, Roux A, Breant V et al. Effect of Bevacizumab Nasal Spray on Epistaxis Duration in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;316(9):934.
 34. Whitehead KJ, Sautter NB, McWilliams JP, Chakinala MM, Merlo CA, Johnson MH. Effect of Topical Intranasal Therapy on Epistaxis Frequency in Patients With Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016 Sep;316(9):943-51.
 35. Yaniv E, Preis M, Hadar T, Shvero J, Haddad M. Antiestrogen therapy for hereditary hemorrhagic telangiectasia: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Laryngoscope.* 2009;119(2):284.
 36. Gaillard S, Dupuis-Girod S, Boutitie F, Riviere S, Moriniere 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.
 37. Shovlin CL, Chamali B, Santhirapala V, Livesey JA, Angus G, Manning R et al. Ischaemic strokes in patients with pulmonary arteriovenous malformations and hereditary hemorrhagic telangiectasia: associations with iron deficiency and platelets. *PLoS One.* 2014;9(2):e88812.
 38. Guilhem A, Fargeton AE, Simon AC, Duffau P, Harle JR, Lavigne C. Intra-venous bevacizumab in hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT): A retrospective study of 46 patients. *PLoS One.* 2017;12(11):e0188943.
 39. Hosman A, Westermann CJ, Snijder R, Disch F, Mummery CL, Mager JJ. Follow-up of Thalidomide treatment in patients with Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia. *Rhinology.* 2015 Dec; 53(4):340-4.
 40. 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;48:73-87.
 41. Schrier SL, Auerbach M. Treatment of iron deficiency anemia in adults. 2019. [cited 2019 May 15] Available from: URL; www.uptodate.com/contents/treatment-of-iron-deficiency-anemia-in-adults.
 42. Shovlin CL, Condlifee R, Donaldson JW, Kiely DG, Wort SJ, British Thoracic Society. British Thoracic Society Clinical Statement on Pulmonary Arteriovenous Malformations. *Thorax.* 2017;72(12):1154.

43. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *J Hepatol*. 2016 Jan;64(1):179-202.
44. Dupuis-Girod S, Ginon I, Saurin JC, Marion D, Guillot E, Decullier E et al. Bevacizumab in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and severe hepatic vascular malformations and high cardiac output. *JAMA*. 2012 Mar;307(9):948-55.
45. Mohr JP, Parides MK, Stapf C, Moquete E, Moy CS, Overbey JR et al. Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): a multicentre, non-blinded, randomised trial. *Lancet*. 2014;383(9917):614.