

TELEANGIECTASIA HEREDITARIA HAEMORRHAGICA

MUDr. Zuzana Nevoralová

Kožní oddělení nemocnice v Jihlavě

Autorka popisuje pacienta s diagnózou teleangiectasia hereditaria hemorrhagica. Pacient byl hospitalizován na interním oddělení, kam byl přijat pro kolapsový stav. Při úvodním vyšetření zjištěna extrémní anémie. Kožní nález na obličeji byl typický. Pacient byl kompletně prošetřen, další ektázie byly nalezeny na nosní sliznici, minimálně pak i v plicích a v tlustém střevě, ostatní vyšetření byla bez patologie. Po transfuzích, substituční perorální léčbě železem a léčbě Ascorutin tbl. se stav stabilizoval. Pacient je trvale dispenzarizován na hematologické ambulanci, s výjimkou přetrvávajících kožních projevů je zcela bez obtíží.

Dermatol. praxi 2007; 1(3): 130–131

Popis případu

Pětačtyřicetiletý pacient byl odeslán na kožní konzilium z interního oddělení, kam byl přijat 3 dny před tím pro kolapsový stav. Před vyšetřením u nás byla zjištěna **extrémní anémie** (hemoglobin 57 g/l, Fe v séru 1,7 μmol/l). Anamnesticky měl pacient před 12 lety zjištěny žaludeční vředy, pak již bez obtíží, užíval omeprazol. Na interním oddělení po přijetí podány opakovaně krevní transfuze, hemoglobin se upravil na hladinu 101 g/l. Byla provedena gastroskopie se závěrem: antrální papilózní gastropatie, refluxní ezofagitida I. stupně, bez známek krvácení. Doporučeno pokračovat v podávání omeprazolu.

Při vyšetření u nás pacient udal, že stejné kožní obtíže měl i otec a jeho otec. Otec se léčil pro chudokrevnost. Pacient má kožní obtíže od 35 let, od dětství trpí na **epistaxi**, jiné krvácení neudával. Objektivně na obličeji – zejména na nose, tvářích, nad horním rtem a na bradě (obrázek 1) v hustém výsevu drobné jasně červené cévní ektázie tvaru papulek o průměru 1–3 milimetry, ojediněle i drobné lineární angiektázie (obrázek 2, 3). Jinde na těle obdobné útvary nenalezeny. Vysloveno podezření na diagnózu hereditární hemorhagické teleangiectázie a doporučeno doplnit ORL vyšetření, kolonoskopii, bronchoskopii, urologické vyšetření s cystoskopií a hematologické vyšetření.

Výsledky doporučených vyšetření

ORL vyšetření: Na nosním septu více vlevo četné jemné venektázie v locus Kiesselbachii.

Kolonoskopie: 3 diskretní červené skvrnky v colon ascendens a v céku, jinak obraz tračnicku a rekta normální.

Bronchoskopie: Centrálně lehce zmožená cévní kresba s mírným prosáknutím sliznice, ojedinělé suspektní drobné teleangiectázie. V periférii bronchů již normální endoskopický nález.

Urologické vyšetření: Sonografie: vpravo ledvina s parenchymatózním můstkem – asi zdvojená pánička, vlevo ledvina bez patologie. Cystoskopie: bez nálezu teleangiectázií, zdvojené ústí ureteru

vpravo, nevykazuje patologii ve smyslu ureterokély či refluxu.

Hematologické vyšetření: Sideropenická anémie při chronických krevních ztrátách při základním onemocnění. Doporučen Sorbifer Durules 2x1 tbl., Ascorutin 3x1 tbl., pravidelné kontroly.

Další vyšetření: Základní biochemie včetně jaterních testů v normě. Hemoglobin: 73-101-99 g/l, leukocyty i trombocyty opakovaně v normě. Impregnace na *Helicobacter pylori* z žaludku negativní. Rentgen srdce a plic bez patologického nálezu. Sonografie břicha – játra nezvětšena, bez ložiskových změn, též ostatní orgány bez patologie.

Na základě všech uvedených vyšetření stanovena diagnóza **hereditární hemorhagické teleangiectázie**. Pacient se v té době již cítil velmi dobře, hladina hemoglobinu dosáhla 101 g/l. Možné řešení ektázií na obličeji i v nosní sliznici kauterizací odmítl. Byl propuštěn domů. Užívá i nadále Sorbifer Durules tbl. a Ascorutin tbl. a dochází na hematologické kontroly. Při vyšetření po jednom roce krevní obraz stabilizován, hodnoty hemoglobinu dosahují 140 až 150 g/l. Pacient se cítí dobře, kromě občasných epistaxií bez obtíží.

Diskuze

Teleangiectasia hereditaria haemorrhagica (HHT), synonymum morbus Osler (2), Renduův-Oslerův-Weberův syndrom (1, 3) lze řadit k névodním systémovým chorobám. Je **definován** jako mnohočetné hereditární teleangiectázie na kůži, sliznicích a vnitřních orgánech se zvýšeným sklonem ke krvácení (2). Výjimečně se mohou vytvořit arteriovenózní malformace v játrech, mozku, míše a v plicích. Krvácení z těchto arteriovenózních anomálií může ohrožovat funkci těchto orgánů nebo i život pacientů (3).

Výskyt HHT je vzácný, prevalence je uváděna v rozmezí od 1:3000 do 1:40000 v závislosti na sledované etnické skupině (1). Onemocnění je autozomálně dominantně dědičné (1, 2), 20 % pacientů neudává rodinný výskyt. Toto poměrně vysoké pro-

Obrázek 1. Angiektázie na obličeji



Obrázek 2. Angiektázie na nose



Obrázek 3. Angiektázie na bradě



cento může být podmíněno klinicky nenápadnými projevy, jež unikly pozornosti nebo se neprojevo-

kvůli nižší penetraci genů, eventuálně se může jednat o nové mutace (1). Choroba postihuje ve srovnatelné incidenci obě pohlaví. Nositelé onemocnění jsou heterozygoti, homozygoti nejsou schopni života (2). Na základě genetických studií se HHT v současné době jeví jako heterogenní genetické onemocnění, rozdělované do dvou klinicky obtížně odlišitelných fenotypických forem s označením HHT-1 a HHT-2. Fenotyp HHT-1 je způsoben mutacemi v oblasti genu pro endoglin (ENG) lokalizovaný na chromozomu 9q34. Fenotyp HHT-2 je způsoben mutacemi genu kódujícího activin receptor – like kinázu 1 (ALK-1) s lokalizací na chromozomu 12q13. Endoglin a ALK-1 jsou transmembránové receptory pro transformující růstový faktor beta (transforming growth factor beta, TGF-β). Oba tyto receptory se vyskytují zejména na membránách endoteliálních buněk, přičemž jejich vyvážená funkční kooperace je nezbytným předpokladem pro správnou angiogenezi a integritu endoteliální tkáně. Možnost vzájemného odlišení obou fenotypů HHT se zdá být významná zejména při stanovování prognózy. HHT-1 je považován za prognosticky závažnější typ než HHT-2 (dřívější nástup epistaxí, výskyt arteriovenózních malformací plic s následným sklonem k mozkovým bakteriálním abscesům, častější výskyt mozkových arteriovenózních malformací). Pro HHT-2 je naopak typický častější vývoj hepatálních arteriovenózních malformací a častější krvácení v oblasti gastrointestinálního traktu.

V **klinickém obraze** dominuje **afinita ke krvácení do sliznic**. Prvním příznakem je nápadně časté krvácení z nosu v dětském věku (2) nebo v pozdní adolescenci, které postihuje 90 % pacientů (3). Druhou nejčastější hemoragickou komplikací je krvácení z GIT traktu, začíná v dospívání a postihuje čtvrtinu pacientů (3). Dále se vyskytuje hematurie (1, 2). Asi 10 % postižených neudává anamnézu krvácení (1). V kožním nálezu nacházíme tmavě červené, knoflíkovité **cévní ektázie** velikosti větší špendlíčkové hlavičky a často i hvězdčicovité angiektázie. Jsou lokalizované zejména v horní polovině těla – na hlavě (zde především na obličeji, uších a rtech), na trupu a na horních končetinách. Nápadné jsou červeně prosvítající subunguální ektázie velikosti 1–3 mm.

Ektázie mohou být i na jazyku a na sliznici úst (2), na spojivkách a na rtech (1). Stejně změny jsou i na sliznicích trávicího traktu, dýchacích a močových cestách, méně pak v nervovém systému (projevují se jako parestázie). Dále se popisují arteriovenózní zkraty v plicích (cyanóza, dyspnoe, paličkovité prsty) a arteriovenózní anastomózy v játrech a mozku (1, 2, 3). Arteriovenózní malformace v mozku mohou způsobit akutní bolesti hlavy a páteře nebo intracerebrální krvácení – byly popsány i letální případy krvácení nebo následné postižení pohybových a kognitivních funkcí (3). U pacientů se častěji vyskytuje jaterní cirhóza, která je vysvětlována opakovaným podáváním krevních transfuzí k potlačení anémie. Méně častými symptomy jsou parestázie a poruchy prokrvení připomínající Raynaudův fenomén. **Sekundární anémie** z nedostatku železa je způsobena opakovaným krvácením z ektázií. Méně časté jsou trombopenie a trombopatie (2).

Prognóza je u lehčích případů i přes často silná krvácení příznivá (2), u arteriovenózních malformací závisí na stupni jejich závažnosti.

V **histologickém obraze** nacházíme zmnožený výskyt širokých nepravidelných dilatovaných krevních cév s tenkou stěnou.

Ke **stanovení diagnózy** patří úplné *trias angiektázie, dědičnost, sklon ke krvácení, především epistaxe*. V **diferenciální diagnóze** připadají do úvahy eruptivní naevi aranei, mnohočetné senilní angiomy a angiokeratoma corporis diffusum (1, 2).

Kauzální **léčba** není možná. Jednotlivé ektázie lze koagulovat elektroauterem nebo laserem (1, 2). U nejtěžších krvácení z nosu se provádí náhrada nosní sliznice dermoepidermálními transplantáty. U žen lze v těžkých případech uvažovat o estrogení terapii (etinylestradiolem) k navození epiteliální metaplázie na sliznici nosního septa (2). U pacientů se závažnými arteriovenózními malformacemi bývá zdůrazňována potřeba bakteriální profylaxe při zubních, plicních, gastrointestinálních nebo genitour-

trálních zákrocích jako prevence vzniku bakteriémie a následně mozkových abscesů (3). Arteriovenózní malformace samotné je nutno řešit dle konkrétního případu. U některých pacientů s opakovaným těžkým krvácením je efektivní kyselina aminokaprilová v dávce 1,0 až 1,5 g denně (1). Při výskytu klinicky významných malformací mohou být použity i operační postupy (resekce, ligace, embolizace), avšak při jejich realizaci je vždy nutno individuálně zvážit poměr prospěchu a rizika pro život pacienta. Důležité jsou stálé kontroly sekundární anémie. Lehčí případy nevyžadují léčbu kromě substituce železa. Občas je třeba zkontrolovat jaterní funkce (2).

Náš pacient splňoval všechna 3 kritéria ke stanovení diagnózy HHT. Neměl závažnější ektázie a nebyly prokázány ani významné cévní malformace v život ohrožujících lokalizacích (orgánech). Prvním projevem jeho choroby byl kolapsový stav při předtím nepoznané extrémní anémii. Krevní transfuze a substituce železa vedly k rychlému vymizení obtíží souvisejících s anémií. V současné době dochází jen na hematologické kontroly a užívá Sorbifer Durules tbl. a Ascorutin tbl.

Závěr

Diagnózu a příznaky hereditární hemoragické teleangiektázie je vhodné znát. Kožní příznaky mohou upozornit na nutnost dalšího prošetření. Dermatolog či jiný lékař tak může přispět ke včasnému stanovení diagnózy choroby, která může mít nepříjemné a výjimečně až závažné důsledky pro pacienta. Velmi důležitá je mezioborová spolupráce, a to nejen v diagnostickém procesu, ale i v celoživotním sledování postižených pacientů i jejich rodinných příslušníků (včetně genetického poradenství).

MUDr. Zuzana Nevoralová

Kožní oddělení nemocnice v Jihlavě
Vrchlického 59, 586 33 Jihlava
e-mail: znevorala@atlas.cz

Literatura

1. Braun-Falco O, Plewig G, Wolf HH, Burgdorf WHC. Dermatology. 2nd edition. Berlin, Heidelberg, New York: Springer 2000. 883–884.
2. Braun – Falco O, Plewig G, Wolf HH. Dermatológia a venerológia. 1. slovenské a české vydání. Maetin: Osveta s. r. o. 2001. 1165–1166.
3. Harper J, Oranje A, Prose J. Textbook of pediatric dermatology. 2nd edition. Blackwell Publishing 2006. 1172–1173.