

# Therapeutic problems in patient with hereditary hemorrhagic teleangiectasia and venous thromboembolic disease

## Trudności terapeutyczne u pacjenta z wrodzoną naczyniakowatością krwotoczną i żylną chorobą zakrzepowo-zatorową

Rafał Małecki<sup>1</sup>, Weronika Rydel<sup>1</sup>, Anna Stępień<sup>1</sup>, Agnieszka Orchowska-Jędrzejewska<sup>2</sup>, Andrzej Dołyk<sup>1</sup>, Rajmund Adamiec<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Angiology, Systemic Hypertension, and Diabetology, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland (Katedra i Klinika Angiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Akademii Medycznej we Wrocławiu)

<sup>2</sup>Department of Radiology, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland (Katedra Radiologii Akademii Medycznej we Wrocławiu)

---

### Abstract

*Rendu-Osler-Weber disease (hereditary hemorrhagic teleangiectasia, HHT) is a dominant disorder that leads to multiorgan vascular dysplasia, involving teleangiectasias and arteriovenous malformations of the skin, the nose, lungs, the alimentary tract and the central nervous system. Thromboembolic incidents in patients with HHT occur rarely, however present serious therapeutic challenge. We present a case of 57-year old male patient with HHT and lower extremity deep vein thrombosis, complicated with pulmonary embolism in whom administration of antithrombotic drugs in therapeutic dose resulted in uncontrollable epistaxis. Eventually, embolization of bleeding vessels enabled the therapy with accurate dosage of anticoagulant drug.*

**Key words:** hemorrhagic teleangiectasia, Rendu-Osler-Weber disease, pulmonary embolism, deep vein thrombosis

### Streszczenie

*Choroba Rendu, Oslera i Webera (HHT, hereditary hemorrhagic teleangiectasia) jest dziedziczona w sposób autosomalny dominujący, przebiegająca z wieloukładową dysplazją naczyniową, charakteryzującą się teleangiektazjami i malformacjami naczyń tętniczych i żylnych skóry, nosa, płuc, przewodu pokarmowego i centralnego układu nerwowego. Incydenty zakrzepowo-zatorowe występują u pacjentów z HHT rzadko, niemniej jednak ich obecność wiąże się z istotnymi problemami terapeutycznymi. Przedstawiamy przypadek 57-letniego pacjenta z HHT i zakrzepicą żył głębokich kończyn dolnych wikłaną zatorowością płucną, u którego leczenie przeciwkrzepliwie w dawkach terapeutycznych wiązało się z trudnymi do opanowania krwawieniami z nosa. Dopiero zastosowanie embolektomii odpowiadającego za krwawienie naczynia umożliwiło rozpoczęcie terapii w optymalnych dawkach.*

**Słowa kluczowe:** wrodzona naczyniakowatość krwotoczna, choroba Rendu, Oslera i Webera, zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich

Acta Angiol 2012; 18, 2: 79–85

---

### Address for correspondence:

dr n. med. Rafał Małecki  
Katedra i Klinika Angiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii  
ul. Borowska 213, 50–556 Wrocław  
tel.: +48 71 733 22 00, fax: +48 71 733 22 09  
e-mail: r.malecki@op.pl

## Introduction

Rendu-Osler-Weber disease (hereditary haemorrhagic teleangiectasia, HHT) is a hereditary, autosomal dominant disease; however, in 20% of patients family history is negative, and in these cases sporadic mutations are responsible for the presence of symptoms [1]. Multi-organ disturbances in HHT involve skin and mucous membrane teleangiectasias, as well as arteriovenous malformations (AVM) [2]. Spontaneous, recurrent nose and alimentary tract bleeding is the most common and usually the first symptom, which occurs in the pre-school period [3, 4]. AVMs may be asymptomatic, but sometimes they result in severe complications [5]. We present the therapeutic problems in a patient with HHT and coexistent lower extremity deep vein thrombosis complicated with pulmonary embolism.

## Case report

A 57-year-old male patient was admitted to the Department of Angiology, Systemic Hypertension, and Diabetology in July 2009 with diagnosis of deep vein thrombosis complicated with pulmonary embolism.

Family history revealed skin and mucous membrane teleangiectasias, complicated with common bleeding in 6 among 9 siblings of the patient; these often resulted in severe anaemia and need of blood transfusion. The symptoms of the disease in the family began in the patient's grandmother. Because of recurrent bleeding, the patients suffered from chronic anaemia. In 1994 he was hospitalized in the Lung Disease Unit with a diagnosis of tuberculosis and underwent lobectomy of the left superior lobe and finished a course of tuberculostatic treatment.

Before admission to the Department bronchopneumonia was diagnosed (dyspnoea, fever) and the patient was receiving out-clinic treatment. Sputum culture revealed *Klebsiella pneumoniae* and *Candida albicans*. Despite culture-based treatment with antibiotics progression of inflammatory lesions on chest X-ray was observed, and after short period of improvement fever, dyspnoea, and epistaxis requiring anterior nasal packing occurred. The patient was hospitalized in an internal medicine ward of the Regional Medical Centre, where epistaxis was observed several times. The patient was advised by an otolaryngologist, and medical treatment was continued. Because of low haemoglobin level (7.9 g/dl), 2 units of blood were given without complications, and the haemoglobin level temporarily increased to 9.9 g/dl and then decreased 8.7 g/dl. Three days before admission to the Department of Angiology pain and oedema of the right calf occurred; on ultrasonography, thrombosis of the popliteal vein and deep veins of the right calf was confirmed. Echocardiography revealed moderate mitral insufficiency.

## Wstęp

Choroba Rendu, Oslera i Webera (dziedziczna naczyńniakowatość krwotoczna [HHT, *hereditary hemorrhagic teleangiectasia*]) jest dziedziczona autosomalnie dominująco, niemniej jednak w 20% przypadków nie stwierdza się dodatniego wywiadu rodzinnego, a za występowanie objawów odpowiadają wówczas mutacje sporadyczne [1]. W przebiegu HHT obserwuje się zaburzenia naczyniowe dotyczące wielu układów, obejmujące teleangiektazje skóry i błon śluzowych oraz malfornacje tętniczo-żylnie (AVM, *arteriovenous malformations*) [2]. Samoistne, nawracające krwawienia z nosa i przewodu pokarmowego są najczęstszym i zazwyczaj najwcześniejszym objawem choroby, często pojawiają się już w wieku przedszkolnym [3, 4]. Malfornacje tętniczo-żylnie mogą nie powodować żadnych objawów klinicznych, niemniej zdarza się, że niespodziewanie doprowadzają do poważnych powikłań [5]. Poniżej przedstawiono trudności terapeutyczne u pacjenta z HHT, ze współistniejącą zakrzepicą żył głębokich kończyny dolnej prawej wiktlaną zatorowością płucną.

## Opis przypadku

Mężczyzna 57-letni z rozpoznaniem HHT został przyjęty do Kliniki Angiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Akademii Medycznej we Wrocławiu w lipcu 2009 roku w celu leczenia zakrzepicy żył głębokich, wiktlanej zatorowością płucną.

W wywiadzie rodzinnym u sześciorga spośród dziesięciorga rodzeństwa występowały teleangiektazje skóry i błon śluzowych, wiktlane częstymi krwawieniami, prowadzącymi do ciężkiej niedokrwistości, wymagającej przetaczania preparatów krwi. Objawy choroby po raz pierwszy w rodzinie wystąpiły u babci pacjenta. U chorego z powodu nawracających krwawień utrzymywała się przewlekła niedokrwistość. Pacjent był hospitalizowany na oddziale chorób płuc w 1994 roku z rozpoznaniem gruźlicy. Wykonano wówczas lobektomię płata górnego lewego i zastosowano leczenie przeciwprątkowe.

Przed przyjęciem do Kliniki u chorego rozpoznano odoskrzelowe zapalenie płuc (duszność, gorączka), leczone ambulatoryjnie bez uzyskania poprawy. W posiewie płwociny wyhodowano *Klebsiella pneumoniae* oraz *Candida albicans*. Pomimo antybiotykoterapii celowanej w kontrolnym RTG klatki piersiowej obserwowano progresję zmian zapalnych, a po krótkim okresie poprawy klinicznej ponownie wystąpiła gorączka, duszność oraz krwawienie z nosa wymagające tamponady przedniej. Pacjent został przyjęty na rejonowy oddział internistyczny, gdzie kilkakrotnie obserwowano niewielkie krwawienia z nosa, chory był konsultowany laryngologicznie i zalecono leczenie objawowe. Ze względu

On admission to the Department of Angiology the patient's condition was poor. He complained of pain of the right calf and the left side of the chest. The physical examination revealed skin paleness, the presence of angiomas on both hands, the mucous membrane of the oral cavity and the nose, poorly developed subcutaneous tissue, and bronchial breath sounds over the left lung and anterior nasal package (each attempt to remove it resulted in a recurrence of bleeding). In laboratory tests, moderate normocytic anaemia (haemoglobin 8.3 g/dl, MCV 85.2 fl), increased fibrinogen level (7.1 g/dl, normal range: 1.8–3.5 g/dl), and elevated D-dimer level (24.0 mcg/ml, normal range: < 0.5 mcg/ml) were found. On ultrasonography non-compressible tibial posterior veins with echogenic thrombotic material were observed; however, no thrombus (which had been described) in the popliteal vein was disclosed. Computed tomography angiography revealed dilatation of the main pulmonary artery and thrombus in the segmental arteries of the upper, middle, and lower lobes of the right lung. On echocardiography, enlargement of the right ventricle and atrium as well as features of pulmonary hypertension (estimated maximal systolic pressure in the pulmonary artery 78 mm Hg) were found. Based on the clinical picture, a diagnosis of deep vein thrombosis complicated with moderate pulmonary risk was diagnosed.

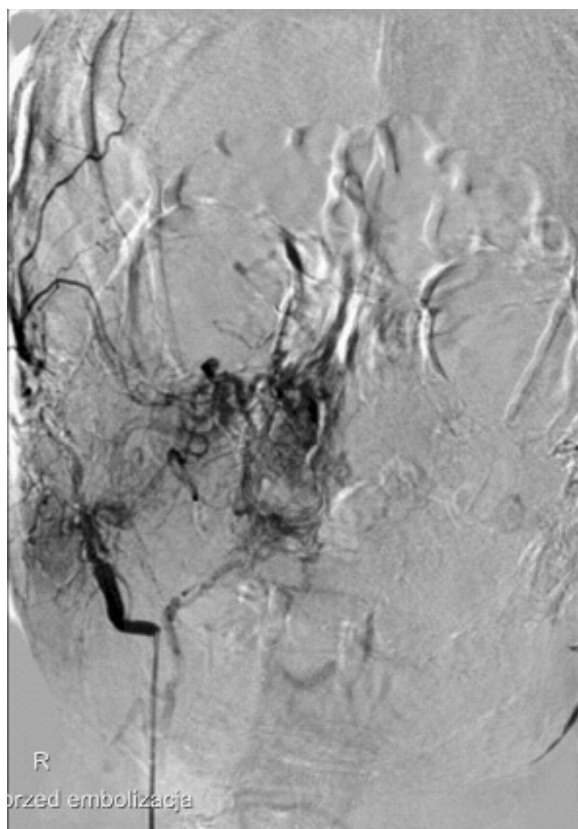
Primarily, treatment with unfractionated heparin monitored by activated partial thromboplastin time (aPTT) was established. Recurrent episodes of epistaxis after each attempt to remove the anterior nasal package, and low haemoglobin level (7.9 g/dl) prompted a transfusion of 2 units of blood. Because of the impossibility of proper treatment of potentially life-threatening venous thromboembolic disease, a decision for bilateral selective embolization of the maxillary and nasal arteries responsible for the bleeding was made.

On angiography, slightly wider and tortuous left maxillary artery with massive extravasation of contrast-enhanced blood from the nasal branches was disclosed. Similar extravasation originated from the nasal branch of the right maxillary artery. Bilateral embolization of branches of the maxillary and nasal arteries responsible for bleeding was performed (figure 1–3). After the procedure, the patient's general condition was stable and treatment with low molecular weight heparin was introduced (nadroparin 5700 IU/0.6 ml subcutaneously b.i.d. for 7 days, followed by 5700/0.6 IU/ml q.d.). Alleviation of dyspnoea and a decrease in pulmonary resistance were achieved, which resulted in lowering the tricuspid pressure gradient to 48 mm Hg. Because of the high risk of recurrent bleeding in future, instead of oral anticoagulation, treatment with low-molecular-weight

na niskie stężenie hemoglobiny (7,9 g/dl) przetoczono 2 j. koncentratu krwinek czerwonych bez powikłań, uzyskując przejściowy wzrost stężenia hemoglobiny do 9,9 g/dl, po którym ponownie wystąpił spadek do 8,7 g/dl. Trzy dni przed przyjęciem do Kliniki pojawiły się ból i obrzęk podudzia prawego; w USG żył kończyn dolnych uwidoczniło zakrzepicę żyły podkolanowej oraz żył głębokich podudzia prawego. W badaniu echokardiograficznym stwierdzono umiarkowaną niedomykalność mitralną.

Przy przyjęciu do Kliniki pacjent był w stanie ciężkim. W badaniu przedmiotowym stwierdzono błądź powłok ciała, obecność naczynek w obrębie obu dłoni, słabo rozwiniętą tkankę podskórną, nad płucem lewym szmer oskrzelowy, obecność tamponady przedniej nosa (każda próba jej usunięcia kończyła się nawrotem krwawienia). Pacjent uskarżał się na ból prawego podudzia i lewej połowy klatki piersiowej. W badaniach laboratoryjnych występowała umiarkowana niedokrwistość normocytarna (stężenie hemoglobiny 8,3 g/dl, MCV 85,2 fl), zwiększone stężenie fibrynogenu (7,1 g/l, norma: 1,8–3,5 g/l) i dimeru D (24,0 µg/ml, norma < 0,5). W badaniu USG po stronie prawej uwidoczniło niepodatne na ucisk żyły piszczelowe tylne oraz strzałkowe, z obecnym hiperechogenicznym materiałem zakrzepowym; nie uwidoczniło opisywanego uprzednio materiału zakrzepowego w żyłce podkolanowej. W angiografii tomografii komputerowej (angio-TK) stwierdzono poszerzenie pnia płucnego i tętnic płucnych oraz cechy zatorowości tętnic segmentalnych płata górnego, środkowego oraz dolnego płuca prawego. W badaniu echokardiograficznym uwidoczniło powiększoną komorę prawą, powiększony przedsionek prawy oraz cechy nadciśnienia w krążeniu płucnym (maksymalne ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej około 78 mm Hg). Na podstawie obrazu klinicznego ustalono rozpoznanie zakrzepicy żył głębokich wikłanej zatorowością płucną pośredniego ryzyka.

Chory był początkowo leczony heparyną niefrakcjonowaną we wlewie ciągłym pod kontrolą czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT, *activated partial thromboplastin time*). Ze względu na występowanie nawrotów ciężkiego krwawienia po każdej próbie usunięcia tamponady przedniej (ciągły wlew heparyny) i niskiego stężenia hemoglobiny (7,9 g/dl), choremu przetoczono 2 j. koncentratu krwinek czerwonych. Jednocześnie z powodu braku możliwości leczenia potencjalnie zagrażającej życiu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, zdecydowano o podjęciu próby obustronnej wybiórczej embolizacji tętnic szczękowych i nosowych odpowiedzialnych za krwawienie.



**Figure 1.** Diagnostic catheter located in the right external carotid artery — branches originating from the maxillary artery, excessively supplying the mucous membrane of the nose, responsible for bleeding

**Rycina 1.** Cewnik diagnostyczny umieszczony w prawej tętnicy szyjnej zewnętrznej. Widoczne gałązki odchodzące od tętnicy szczękowej, nadmiernie unaczyniające błonę śluzową nosa i powodujące krwawienie



**Figure 2.** First step of the procedure — branches directly responsible for bleeding were selected supraselectively and embolization was performed. Lesser vessel network responsible for bleeding is observed

**Rycina 2.** Pierwszy etap zabiegu — superselektywnie wybrano gałązki bezpośrednio odpowiedzialne za krwawienie i wykonano embolizację. Widoczna mniejsza sieć naczyń odpowiedzialnych za krwawienie

heparin has been introduced for 12 months. The patient is being followed up in the outpatient clinic.

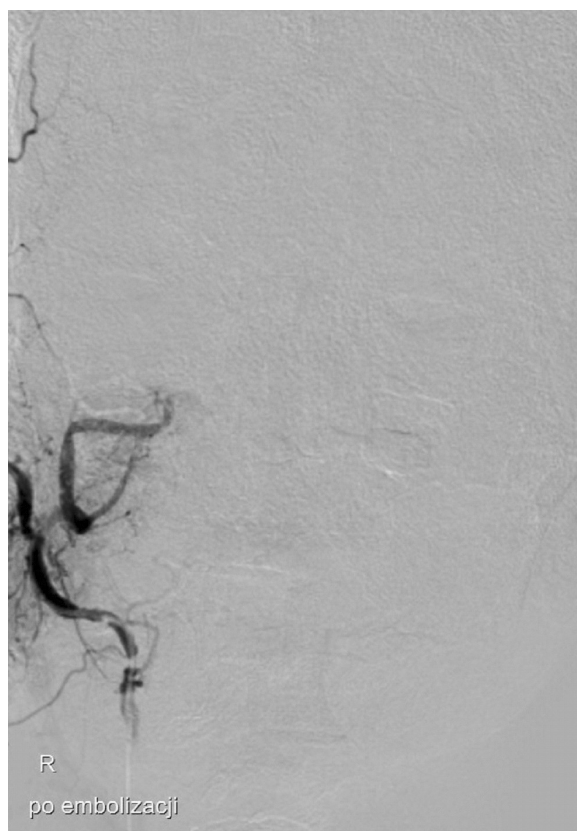
### Discussion

HHT is an autosomal dominant disease with a prevalence of 1 per 5,000–8,000 persons, and both sexes are equally affected [2, 4]. There are 2 main types of the disease. Type 1 is a consequence of endoglin (ENG) gene mutation with location on chromosome 9, while type 2 results from mutation of ALK-1 (activin receptor-like kinase 1) gene, located on chromosome 12 [6, 7]. Both proteins participate in transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) signalling and are expressed mainly in the endothelial cells [8]. Endoglin and ALK-1 regulate angiogenesis, and mutations of these genes result in the development of teleangiectasias and AVM. Mutations specific for type 1 HHT are related to higher risk of pulmonary AVM while characteristic for type 2 HHT – with increased incidence of hepatic AVM [2]. Rarely

Podczas angiografii uwidoczniono nieco szerszą i kręta lewą tętnicę szczękową, z masywnym wynaczynieniem zakontraktowanej krwi z gałązki nosowej, podobnie wynaczynienie pochodziło z gałązki nosowej prawej tętnicy szczękowej. Wykonano obustronnie embolizację gałęzi tętnic szczękowych i nosowych odpowiedzialnych za krwawienie (ryc. 1–3). Po zabiegu stan ogólny chorego uległ stabilizacji, rozpoczęto leczenie heparyną drobnocząsteczkową (nadroparyna, 5700 jm./0,6 ml podskórną 2 razy na dobę przez 7 dni, następnie 5700 jm./0,6 ml raz na dobę podskórną). Uzyskano zmniejszenie duszności oraz zmniejszenie oporu w krążeniu płucnym, czego wyrazem było zmniejszenie gradientu ciśnienia przez zastawkę trójdzielną do 48 mm Hg. Ze względu na ryzyko nawrotu krwawienia w przyszłości zamiast dostawnej antykoagulacji zalecono przyjmowanie heparyny drobnocząsteczkowej w dużej dawce profilaktycznej przez okres 12 miesięcy. Pacjent pozostaje pod kontrolą przyklinicznej poradni angiologicznej.

HHT is caused by mutation of *Smad4* gene. Morphologically, HHT is characterized by disturbances in the vessel wall structure, which lead to segmental dilations of capillaries and venules. Moreover, the altered vessel wall reveals discontinuity of endothelial cells and a decreased amount of muscular smooth muscle cells and elastic fibres, and therefore becomes more prone to mechanical injury [9]. A classic symptom of HHT (present in more than 90% of patients) is spontaneous and recurrent epistaxis caused by teleangiectasias of the mucous membrane of the nose [2]. Teleangiectasias may be located at any site; however, they are most often observed on the lips, tongue, face, and hands [10]. AVMs are located predominantly in the alimentary tract (44% of cases), lungs (33%), liver (17%), and the central nervous system ( $\leq 15\%$ ) [11]. The rarest complication of AVMs is high-output heart failure [12]. Clinical diagnosis of HHT is based on Curaçao criteria elaborated by the Scientific Division of the Hereditary Haemorrhagic Teleangiectasia International Foundation (table 1). Genetic tests are available to diagnose the disease; nevertheless, in patients meeting clinical criteria they are not needed to establish the diagnosis. Moreover, in 15–20% of familial HHT, detection of causative mutation fails [13–17].

In the presented case of characteristic family history, the presence of teleangiectasias on the face, hands, and the mucous membrane of the oral cavity and the nose confirmed a diagnosis of HHT. However, the coexistence of HHT and deep vein thrombosis has been observed sporadically [18] and presents a serious therapeutic challenge. Indeed, on the one hand there is an urgency to stop the bleeding, but on the other hand administration of antithrombotic treatment of life-threatening disease is needed. Unequivocal recommendations in this issue are unavailable. In the opinion of Shovlin's et al. [13] treatment should include therapeutic doses of heparin and warfarin, and their experience indicates that anticoagulants are surprisingly well tolerated; however, patients must be aware that there is a risk of worsening of bleeding and occurrence of internal bleeding (the latter was not proven in studies). Recent studies have confirmed that in patients with HHT and thrombotic risk factors proper antithrombotic prophylaxis should be administered (anticoagulants and/or antiplatelet drugs), particularly in patients hospitalized because of pulmonary AVM complicated with brain abscess [4]. It is worth mentioning that the current recommendations for the prevention of venous thromboembolic disease advise using intermittent pneumatic compression or foot impulse technology (FIT) together with graduated compression stockings in patients with contraindications to antithrombotic treatment [19].



**Figure 3.** Complete embolization of vessels responsible for bleeding

**Rycina 3.** Całkowita embolizacja naczyń odpowiedzialnych za krwawienie

## Dyskusja

Dziedziczna naczylniakowatość krwotoczna jest chorobą autosomalnie dominującą, występującą z częstością 1 na 5000–8000 osób, podobnie często zarówno u kobiet, jak i mężczyzn [2, 4]. Wyróżnia się dwa główne typy choroby Rendu-Oslera-Webera. Typ 1 związany jest z mutacją genu endogliny (*ENG*) na chromosomie 9, natomiast w typie 2 dochodzi do mutacji genu *ALK-1* (*activin receptor-like kinase 1*) na chromosomie 12 [6, 7]. Oba białka biorą udział w przekazywaniu sygnału *TGF- $\beta$*  (*transforming growth factor beta*), a ich ekspresja dotyczy głównie komórek śródbłonna [8]. Endoglina i *ALK-1* regulują angiogenezę, w wyniku mutacji dochodzi do zaburzeń tego procesu, co skutkuje powstawaniem teleangiektazji oraz malformacji tętniczo-żylnych. Mutacje obecne w typie 1 HHT są związane z większą częstością występowania płucnych AVM, natomiast w typie 2 częściej obecne są wątrobowe AVM [2]. Rzadziej choroba Rendu-Oslera-Webera spowodowana jest mutacją genu *Smad4*. Morfologicznie HHT charakteryzuje się zaburzeniem budowy ściany naczyniowej, w wyniku którego tworzą się odcinkowe poszerzenia naczyń włosowatych

**Table 1.** Curaçao criteria [8, 17]**Tabela 1.** Kryteria Curaçao [8, 17]

---

1. Epistaxis – spontaneous, recurrent nosebleeds
1. Krwawienia z nosa — samoistne, nawracające
2. Teleangiectasias — multiple lesions at characteristic sites (lips, oral cavity, fingers, nose)
2. Liczne teleangiektazje skórno-słuzówkowe w charakterystycznych miejscach: wargi, jama ustna, palce rąk, nos
3. Visceral lesions — i.e. gastrointestinal teleangiectasias (with or without bleeding), pulmonary AVM, hepatic AVM, cerebral AVM, spinal AVM
3. Zmiany trzewne, tj. teleangiektazje w przewodzie pokarmowym (z krwawieniem lub bez), płucne AVM, wątrobowe AVM, mózgowo AVM, rdzeniowe AVM
4. Family history — a first degree relative with HHT
4. Dodatni wywiad rodzinny — krewny w pierwszej linii z rozpoznaniem HHT
Diagnosis: /Rozpoznanie:
— confirmed: at least 3 criteria met/pewne: spełnione co najmniej 3 kryteria
— probable: 2 criteria met/ prawdopodobne: spełnione 2 kryteria
— unlikely: only 1 criterion met/ mało prawdopodobne: spełnione tylko 1 kryterium

---

In the presented case the decision of invasive treatment of epistaxis (bilateral selective embolization of maxillary and nasal arteries) was made due to a lack of improvement after conservative treatment and the necessity for anticoagulation for several months. This helped to improve the patient's general condition and enabled treatment with low-molecular heparin, even in therapeutic doses.

### References

1. Cortez Juarez AJ, Dell'Aringa AR, Nardi JC, Kobari K, Gradim Moron Rodrigues VL, Martins Perches Filho R (2008) Rendu-Osler-Weber Syndrome: case report and literature review. *Rev Bras Otorrinolaringol*, 74: 452–457.
2. Grand'Maison A (2009) Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *CMAJ*, 180: 833–835.
3. Sturm W, Gaenzler H, Heininger-Rothbucher D et al. (2003) Unsuspected mesenteric vein thrombosis in a patient with a hereditary bleeding disorder. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 14: 599–600.
4. Govani FS, Shovlin CL (2009) Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet*, 17: 860–871.
5. Goto T, Dohmen T, Yoneyama K et al. (2007) Osler-Weber-Rendu Disease with esophageal varices and hepatic nodular change. *Intern Med*, 46: 849–854.
6. Di Cosola M, Cazzolla AP, Scivetti M et al. (2005) Rendu-Osler-Weber syndrome or hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT): report of two cases and review of literature. *Av Odontoestomatol*, 21: 305–310.
7. Fernandez-Lopez A, Garrido-Martin E, Sanz-Rodriguez F et al. (2007) Gene expression fingerprinting for human hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Hum Mol Genet*, 16: 1515–1533.
8. Bruzgielewicz A, Brozek-Mądry E, Osuch-Wójcikiewicz E, Bartoszewicz R, Niemczyk K (2006) Trudności w leczeniu krwawień z nosa w chorobie Rendu-Oslera-Webera. *Otarynolaryngologia*, 5: 97–102.
9. Mariańska B, Fabjańska-Mitek J, Windyga J (2006) Badania laboratoryjne w hematologii. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 167–168.

i drobnych żył. Zmieniona chorobowo ściana naczyniowa wykazuje brak ciągłości śródbłonna, zmniejszenie liczby komórek mięśni gładkich i włókien elastycznych, przez co staje się bardziej podatna na uszkodzenia mechaniczne [9]. Klasycznym objawem HHT (występującym u ponad 90% chorych) są samoistne i nawracające krwawienia z nosa, spowodowane teleangiektazjami w obrębie naczyń błony śluzowej jamy nosowej [2]. Teleangiektazje mogą występować w każdym miejscu na skórze czy błonach śluzowych, najczęściej jednak widoczne są na wargach, języku, twarzy oraz na dłoniach [10]. Malformacje tętniczo-żylna (AVM) zlokalizowane są głównie w obrębie przewodu pokarmowego (u 44% pacjentów), płuc (33%), wątroby (17%) oraz centralnego układu nerwowego ( $\leq 15\%$ ) [11]. Jednym z najrzadszych powikłań AVM jest niewydolność serca z dużą objętością wyrzutową (high-output heart failure) [12]. Rozpoznanie kliniczne choroby opiera się na kryteriach Curaçao, opracowanych przez Scientific Division of the Hereditary Hemorrhagic Teleangiectasia International Foundation (tab. 1). Dostępne są badania genetyczne wykrywające HHT, jednak u pacjentów spełniających kryteria kliniczne, testy molekularne nie są wymagane do potwierdzenia rozpoznania. Ponadto w około 15–20% rodzinnego występowania HHT nie udaje się wykryć mutacji genetycznych [13–17].

W przedstawionym przypadku za rozpoznaniem HHT przemawiał zdecydowanie dodatni wywiad rodzinny, obecność teleangiektazji w obrębie twarzy, dłoni i błony śluzowej nosa oraz nawracające krwawienia. Współwystępowanie HHT i zakrzepicy żył głębokich jest jednak obserwowane bardzo rzadko [18] i stanowi poważny problem terapeutyczny. Z jednej strony bowiem niezbędne jest zahamowanie krwawień w przebiegu HHT, z drugiej — istnieje konieczność wprowadzenia

10. Pizzamiglio-Martín C, Gil-Cazorla R, Guzmán-Blázquez J (2008) Ophthalmologic diagnosis of hereditary hemorrhagic telangiectasia or Rendu-Osler-Weber disease. *Arch Soc Esp Oftalmol*, 83: 381–384.
11. Hirschberg R (2005) What Benjamin Babington, William Osler, Frederick Weber, and Henri Rendu did not know. *Cardiovasc Res*, 68: 180–182.
12. Blum A, Shalabi R (2009) Osler-Weber-Rendu (OWR) disease and heart failure. *Clin Med Cardiol*, 3: 121–123.
13. Shovlin CL (2010) Hereditary haemorrhagic telangiectasia: Pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev*, 24: 203–219.
14. Bossler AD, Richards J, George C, Godmilow L, Ganguly A (2006) Novel mutations in ENG and ACVRL1 identified in a series of 200 individuals undergoing clinical genetic testing for hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT): correlation of genotype with phenotype. *Hum Mutat*, 27: 667–675.
15. Letteboer TG, Zewald RA, Kamping EJ, et al. (2005) Hereditary hemorrhagic telangiectasia: ENG and ALK-1 mutations in Dutch patients. *Hum Genet*, 116: 8–16.
16. Prigoda NL, Savas S, Abdalla SA, et al. (2006) Hereditary haemorrhagic telangiectasia: mutation detection, test sensitivity and novel mutations. *J Med Genet*, 43: 722–728.
17. Sharathkumar AA, Shapiro A (2008) Hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Haemophilia*, 14: 1269–1280.
18. Ghosh K, Ghosh K (2008) Hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT): negotiating between the Scylla of bleeding and Charybdis of thrombosis. *Thromb Haemost*, 100: 162–164.
19. Profilaktyka i leczenie żylny choroby zakrzepowo-zatorowej: „Konsensus Polski” — aktualizacja 2011. *Acta Angiol* 2011; 17, suppl. A.

leczenia przeciwkrzepliwego ze względu na zagrażającą życiu chorobę. Nie ma jednoznacznych standardów postępowania w takiej sytuacji. Według Shovlin i wsp. [13] leczenie obejmuje terapeutyczną dawkę heparyny i warfaryny, a z jej doświadczeń wynika, że antykoagulanty są zaskakująco dobrze tolerowane przez pacjentów, chociaż muszą oni być świadomi, że krwawienia z nosa mogą się nasilić i istnieje ryzyko (niepotwierdzone badaniami) krwawień wewnętrznych. Wyniki ostatnich badań podkreślają, że u chorych z czynnikami ryzyka zakrzepicy należy prowadzić pełną profilaktykę przeciwzakrzepową (antykoagulanty i/lub leki przeciwplatekcyjne), szczególnie w przypadku hospitalizacji z powodu płucnych malformacji tętniczo-żylnych wiktanych ropniem mózgu [4]. Warto wspomnieć, że obecne wytyczne dotyczące profilaktyki żylny choroby zakrzepowo-zatorowej w razie przeciwwskazań do stosowania leków przeciwzakrzepowych zalecają stosowanie przerywanego ucisku pneumatycznego (PUP) lub technologii impulsów stóp (FIT, *foot impulse technology*) w połączeniu z pończochami o stopniowanym ucisku [19].

W przedstawionym przypadku zdecydowano się na inwazyjną metodę leczenia krwawień z nosa (obustronna selektywna embolizacja tętnic szczękowych i nosowych), ponieważ nie uzyskano poprawy po leczeniu zachowawczym, a konieczne było co najmniej kilkumiesięczne leczenie przeciwkrzepliwie. W ten sposób uzyskano poprawę stanu klinicznego i możliwe było zastosowanie heparyny drobnocząsteczkowej w dawce terapeutycznej.