

İntrakraniyal Hematomla Kendini Gösteren Herediter Hemorajik Telanjiektazi (Osler-Weber-Rendu Sendromu)

Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia with Intracerebral Hemorrhage Became Manifest (Osler-Weber Rendu Disease): Case Report

Dr. Nebahat TAŞDEMİR,^a
Dr. Burcu KARACA^a

^aNöroloji AD,
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Diyarbakır

Geliş Tarihi/Received: 08.04.2010
Kabul Tarihi/Accepted: 21.10.2010

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Burcu KARACA
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nöroloji AD, Diyarbakır,
TÜRKİYE/TURKEY
burcubaskaraca@hotmail.com

ÖZET Herediter hemorajik telanjiektazi (HHT), Osler-Weber-Rendu veya Rendu-Osler-Weber sendromu olarak da bilinen burun kanamaları, deri, mukoz membranların telanjiektazisi ve çeşitli iç organların arteriovenöz malformasyonları ile karakterize olan, otozomal dominant bir hastalıktır. Hastalığın en erken belirtisi genellikle ikinci dekada başlayan epistaksistir. Epistaksis anemiyeye neden olabilecek kadar şiddetli olabilir. Nörolojik komplikasyonlar siktir. Baş ağrısı, sersemlik hissi ve nöbet en sık yakınmalar arasındadır. Daha nadir komplikasyonlar olarak inme ile beraber paradoksal embolizm, intraparaknoidal veya subaraknoidal hemoraji, menenjit veya serebral abse bulunur. HHT, hastaların soy geçmişi sorgulanırken, tekrar eden epistaksis, telanjiektazi, migren, nöbet, iç kanama veya vasküler malformasyon için operasyon geçirip geçirmediklerinin sorulmasıyla ortaya konabilir. Aile hikayesi olmasına rağmen daha önce HHT düşünülmeyen, anemisi epistaksis ile mide ve duodenumdaki damarsal ektazilere bağlanan, intrakraniyal hematomla kendini gösteren HHT tanılı olguyu literatür eşliğinde sunmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Telanjiektazi, herediter hemorajik; serebral hemoraji; burun kanaması

ABSTRACT Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) which is also known as Osler-Weber-Rendu syndrome or Rendu-Osler-Weber syndrome is an autosomal dominant disorder characterized by epistaxis, cutaneous and mucous membrane telangiectasia, visceral arteriovenous malformations. Epistaxis, generally begins at the second decade is the earliest symptom of the disease. Epistaxis could be as hard as causes to anemia. Neurological complications are very frequent. Headache, feel of dizziness and seizure are the most frequent complications. Paralysis with paradoxical embolism, intraparenchymal or subarachnoid hemorrhage, meningitis or cerebral abscess complications are the more rarely appearances. HHT could find out if the person got the operation for internal bleeding or vascular malformations, recurrent epistaxis, telangiectasia, seizure while asking about family-tree disease background information. We aimed to present HHT with literature which comes on the scene with intracranial hemorrhage and connect to the disease of anemia epistaxis with gastric and duodenum vascular ectasia in spite of the family-tree disease background information that had not been diagnosed as HHT in advance.

Key Words: Telangiectasia, hereditary hemorrhagic; cerebral hemorrhage; epistaxis

Türkiye Klinikleri J Neur 2010;5(3):185-9

Herediter hemorajik telanjiektazi (HHT), Osler-Weber-Rendu olarak da bilinen deri, mukoz membranlar ve çeşitli iç organların telanjiektazisi ile karakterize otozomal dominant bir hastalıktır. Prevalansı 1/5000 ile 1/10.000'dir.^{1,2} Kutanöz telanjiektaziler sıklıkla yüz, dudak ve ellerde, nadir olarak da gövdede izlenir. Arteriovenöz malformasyonlar ve anevrizmalar vücutta değişik sıklıkta ve yerleşimde bulunur. Hemoptizi, he-

matemez, melena veya hematüriye neden olabilirler.³ Hastalığın en erken belirtisi genellikle ikinci dekatta başlayan epistaksistir. Epistaksis anemiye neden olabilecek kadar şiddetli olabilir.⁴ Nörolojik komplikasyonlar sıktır. Baş ağrısı, sersemlik hissi ve nöbet en sık yakınmalar arasındadır. Daha nadir komplikasyonları inme ile beraber paradoksal embolizm, intraparaknoidal veya subaraknoid hemoraji, menenjit veya serebral absedir.³ Aile hikayesi pozitif, anemisi epistaksis ile mide ve duodenumdaki damarsal ektazilere bağlanan, beyin kanamasından sonra HHT tanısı konulan olguyu, yazılı rızasını da alarak literatür eşliğinde sunmayı amaçladık.

OLGU SUNUMU

Otuz yaşında kadın hastada, ani başlayan burun ve ağız kanaması sonrasında bilinç kaybı gelişmiştir. Bilgisayarlı beyin tomografisinde, sol frontal bölgede 4 x 3 x 3 cm hematoma tespit edilmesi üzerine kliniğimize gönderilmişti (Resim 1).

Hastanın geliş tansiyonu 160/80 mmHg idi. Öz geçmişinde son 10 yıldır vücudunda ekimoz, purpura, sebepsiz morluk veya diş eti kanamasının eşlik etmediği, ilk yıllarda damla damla son iki yıldır fazla miktarda ağız ve burundan kanaması olduğu öğrenildi. İki kez burun koterizasyonu yapılan hastaya, ayda ortalama iki-üç kez eritrosit süspansiyonu verilmekteymiş. Son bir yıldır eritrosit süspansiyonu transfüzyonu gereksiniminde artış olan hastanın, soy geçmişinde beş erkek kardeşinden birinde de tekrarlayan burun kanaması olması dikkat çekiciydi. Sistemik muayenesinde, deri ve konjonktivasında solukluk, dilinde telanjiektazi (Resim 2) ile el ve ayak parmaklarında kaşık tırnak izlenmekteydi (Resim 3, 4). Epigastrik hassasiyeti mevcut olup, Traubesi kapalıydı. Doğuştan konuşamıyordu ve işitmesi azalmıştı. Bilinç muayenesinde hasta söylediklerimizi işaretlerle onaylayarak bizi anladığını; yer, zaman ve kişilerin farkında olduğunu belli ediyordu. Diğer nörolojik sistem muayeneleri de doğaldı.

Hasta genç serebrovasküler hastalık etiyojisi, hematolojik ve gastrointestinal hastalık birlikteliği açısından ayrıntılı incelendi. Hemogramı; Hgb: 10.4 g/dL, Htc: %31.2, MCV: 77.9 fl, Plt: 179 K/ul, WBC: 6.30 K/UL idi. Periferik yayması ve kanama



RESİM 1: Sol frontal bölgede hematoma uyumlu bilgisayarlı beyin tomografisi görüntüsü.



RESİM 2: Dilde telanjiektazi.

zamanı normal olarak değerlendirildi. Direkt coombs ve indirekt coombs testi negatif bulundu. Gaitada gizli kan pozitif ancak gaitada amip negatif bulundu. Vaskülit belirteçleri negatifti. Biyokimya tetkiklerinde alkalen fosfataz değeri normalin üç katı kadar yüksekti ancak diğer değerler ve sedimentasyon normal sınırdıydı.

Olguya destek ve antiödem tedavisi verildi. İzlemi sırasında iki kez burun kanaması gelişti. Burun tamponuyla müdahale edildi. Anemisinin ağırlaşması nedeniyle iki ünite eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapıldı. Özefagoduodenoskopi tetkiki planlandı ve mide korpusunda bir adet, duodenum ikinci kısımda bir adet vasküler ektazi tespit edildi.



RESİM 3: El parmaklarında kasık tırnak.



RESİM 4: Ayak parmaklarında kasık tırnak.

Sistemik muayenesinde traubesi kapalı bulunması nedeniyle batin pelvik bilgisayarlı tomografi incelemesi yapıldı. Splenomegali ve karaciğer büyüklüğü, ayrıca karaciğerin parankiminde arterioportal ve venöz şantlara bağlı heterojen kontrastlanma saptandı (Resim 5). Sol portal ve hepatik vende erken kontrastlanma, HHT'nin karaciğer tutulumu ile uyumlu bulundu. Sağ ve sol hepatik arterler dilate ve tortiyoze, çölyak trunkusunun normalden geniş olduğu abdominal aorta bilgisayarlı tomografi anjiyo ile saptandı. Portal venöz renkli Doppler ultrasonografisi, splenorenal şant ile uyumluydu.

Kardiyak etioloji açısından yapılan ekokardiyografisinde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %58 idi. Sol kalp boşluklarında genişleme; sol ventrikül hipertrofisi, hafif aort ve mitral yetersizlik,

hafif triküspit yetersizliği ve minimal perikardiyal effüzyon bulundu. Abdominal incelemeleri HHT ile uyumlu olması üzerine ayrıca kontrastlı ekokardiyografi planlandı ve grade iki sağdan sola geçiş izlendi ve bu arteriovenöz malformasyon lehine yorumlandı.

HHT'de toraks sık olarak etkilendiği için kontrastlı toraks bilgisayarlı tomografi istendi. Ayrıca intrakraniyal kanamaya neden olacak herhangi bir malformasyonun tetkiki amacıyla, kraniyal manyetik rezonans anjiyografi istendi. Ancak ne kontrastlı toraks bilgisayarlı tomografisinde ne de kraniyal manyetik rezonans anjiyografisinde patoloji saptanmadı

Hastanın anemisi mide ve duodenumdaki damarsal ektazilere bağlandı. Hastaya aile anamnezi, tekrarlayan epistaksis öyküsü, dilde telanjiektazi, viseral organlarda arteriovenöz malformasyon varlığı ile kesin "Hereditör Hemorajik Telanjiektazi" tanısı konuldu.

TARTIŞMA

Hereditör Hemorajik Telanjiektazi (Osler-Weber-Rendu); otozomal dominant kalıtılan, oldukça ender bir hastalıktır. Prevalansı 1/5000 ile 1/10.000 arasında değişmektedir.^{1,2} HHT tanısı için gerekli klinik özellikler şöyledir;⁵

1. Spontan ve rekürrens gösteren epistaksis.
2. Multipl muskulokutanöz telanjiektazi.
3. Viseral tutulum; hepatik, serebral, pulmoner arteriovenöz malformasyonlar.
4. HHT'li birinci derece akraba.



RESİM 5: Batın pelvik bilgisayarlı tomografi; karaciğer parankiminde arterioportal ve venöz şantlara bağlı heterojen kontrastlanma izlendi.

Uluslararası konsensusa göre; yukarıdaki kriterlerden biri varsa veya hiç biri yoksa “düşük ihtimalli” HHT, iki kriter varsa “şüpheli”, üç veya dört kriter varsa “kesin” HHT tanısı konulur.⁵ %15-30 oranında aile hikâyesi yoktur. Bizim olgumuz hem aile hikâyesinin varlığı hem de diğer üç kriteri de taşımasından dolayı “kesin HHT” tanısı aldı. Olguların 1/3’ü 10 yaşından önce, geri kalanı 21 yaşında, ortalama 12 yaş civarında bulgu verir. Bizim olgumuzun ilk yakınmaları 20 yaşında başlamıştır. Hastalığın en erken belirtisi genellikle, %90 olguda ikinci dekada başlayan rekürren epistaksistir.^{6,7} Epistaksis anemiye neden olabilecek kadar şiddetli olabilir. Bizim olgumuzun da şikâyetleri birçok HHT hastası gibi, rekürren epistaksisle başlamış ve anemiye sebep olmuştur.

Gastrointestinal kanama olguların %20-30’unda izlenir.⁸ Genellikle 50’li yaşlarda bulgu verir. Bizim olgumuzda 30 yaşında bulgu vermiştir.

İki genetik orijin bu hastalıkta suçlanmaktadır. İlki; HHT1, endoglin geninde mutasyon sonucu oluşmaktadır. Kromozom 9q33-q34’de lokalize edilmiştir.⁹ Endoglin geninin vasküler sistemin remodelling mekanizmasında önemli rol oynamaktadır. Serebral postkapillervenüllerde endoglin pozitif fibroblastlar hem adventisyada hem de perivasküler yapıda bulunmaktadır. İkincisi; HHT2, aktivin reseptör benzeri kinaz 1 geninde mutasyon tespit edilmiştir. Kromozom 12q11-q14’de lokalize edilmiştir.⁹ Bu hastalıkla ilişkili bir diğer mutasyon SMAD4 Kromozom 18q21.1’de lokalize edilmiştir.¹⁰ İntestinal polip oluşumuyla ilişkilidir.

Gen analizi, 3’ten az kriteri bulunan veya aile hikâyesi pozitif olan olgulara önerilmektedir. Bizim olgumuz HHT tanısı için gerekli olan üç kriteri karşılamaktaydı. Genetik analiz tekniklerinin üniversitemizde bulunmaması nedeniyle hastada genetik araştırma yapılamamıştır.

Serebrovasküler malformasyonlar HHT hastalarının %12-36’sında saptanmaktadır. Bunların %4.9-11’i arteriovenöz malformasyonlardır.¹¹ Arteriovenöz malformasyonların her yıl için kanama riski %0.36-0.56’dır.¹¹ 321 HHT’li olguyu kapsayan bir araştırmaya göre; 321 olgunun 12 (%3.7)’sinde arteriovenöz malformasyon, dural arteriovenöz fistül ve kavernoöz

malformasyon şeklinde patoloji saptanmıştır.¹² Olguların yedisinde malformasyonlar supratentoriyel alanda izlenmiştir. İki olguda infratentoriyel, üç olguda ise hem supratentoriyel hem de infratentoriyel lezyon izlenmiştir ve bu lezyonlardan 7 (%2.1)’si intrakraniyal hemoraji olarak bildirilmiştir.¹² Bizim olgumuz da bu gruptadır. İki (%0.6) olguda sadece nöbet izlenmiştir. Üç (%0.9) olguda ise intrakraniyal malformasyon koinsidans olarak tespit edilmiştir.¹² Bizim olgumuz ise intrakraniyal malformasyon izlenmemekle birlikte supratentoriyel intrakraniyal hemoraji ile kendini göstermiştir. Altı olguda nörolojik muayenede patolojik bulgu saptanmaz iken, altı olguda ise ılımlı düzeyde defisit izlenmiştir; beşinde hemiparezi, birinde ise homonim hemianopsi izlenmiştir.¹² Bizim olgumuzda ise ilk bilinç kaybı dışında nörolojik defisit gelişmemiştir.

Pulmoner arteriovenöz malformasyon genellikle asemptomatiktir. Dispne, hemoptizi, hipoksemi, beyin absesi gelişmediği sürece tanı koymak zordur. HHT’li olguların %20’sinde pulmoner arteriovenöz fistül izlenmektedir. Bu olguların 1/4-1/3’ünde paradoksal olarak serebral iskemik semptom gelişmektedir.¹³ Pulmoner arteriovenöz fistül bulunan HHT hastalarındaki santral sinir sistemi komplikasyonları üzerine yapılan bir çalışmaya göre olguların %19’unda serebral abse, %9.5’inde iskemik inme, %6.3’ünde geçici iskemik atak ve %2.4’ünde serebral hemoraji geliştiği izlenmiştir.¹⁴

Pulmoner arteriovenöz malformasyon şüphesi olan HHT’li olgularda göğüs radyogramı ve kontrastlı ekokardiyografi yapılmalıdır. Kontrastlı ekokardiyografinin duyarlılığı %92’dir.^{15,16} Bu iki testin bir arada kullanılması ile arteriovenöz malformasyon olasılığı %100 oranında dışlanabilir.¹³ Eğer bu iki testten herhangi biri pozitifse toraks bilgisayarlı tomografi yapılmalıdır. Kontrastlı ekokardiyografi pozitif olmasına rağmen toraks tomografisi negatifse mikroskobik malformasyonlardan şüphe edilmelidir.¹³ Çünkü bilgisayarlı tomografi ancak 3 mm üzerindeki patolojileri saptayabilmektedir.¹⁵⁻¹⁹ Bizim olgumuzda toraks bilgisayarlı tomografisinde malformasyon tespit edilmedi, ancak kontrastlı ekokardiyografi pozitif olması nedeniyle pulmoner arteriovenöz malformasyon varlığı, mikro anevrizma lehine yorumlandı. HHT’nin tedavisinde semp-

tomatik yaklaşım esastır. Gelişen nörolojik komplikasyonların çoğu pulmoner arteriovenöz fistül sekonder olduğundan fistülün rezeksiyonu veya embolizasyonu şarttır. Ancak bizim olgumuza cerrahi girişim önerilmedi. Byrne ve ark.²⁰ HHT tanılı hastalarda, serebral komplikasyonu önleme amacıyla üç veya beş yılda bir kontrastlı toraks tomografisinin tekrarlanması ve tespit edilen fistüllerin tedavisini, serebral arteriovenöz malformasyonlardaki gibi embolizasyon, eksizyon veya radyocerrahi şeklinde önermektedir.

Sonuç olarak, HHT'li olguların nörolojik acil yaklaşım gerektiren santral sinir sistemi bulgularıyla başvurması oldukça ender bir olaydır. HHT tanısı aile hikâyesinin ayrıntılı bir şekilde sorgulanmasıyla veya basit sistemik muayenelerle dahi konabilecek bir hastalıktır ve komplikasyonları ölümlerle dahi sonuçlanabilecek ciddiyettedir. Bu nedenle özellikle sık burun kanaması anamnezi veren hastalarda, HHT hastalığı tanısını koyabilmek, bir sonraki komplikasyonu önlemede hayat kurtaç olabilir.

KAYNAKLAR

- Kjeldsen AD, Vase P, Green A. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a population-based study of prevalence and mortality in Danish patients. *J Intern Med* 1999;245(1):31-9.
- Plauchu H, de Chadarevian JP, Bideau A, Robert JM. Age-related clinical profile of hereditary hemorrhagic telangiectasia in an epidemiologically recruited population. *Am J Med Genet* 1989;32(3):291-7.
- Bradley WG, Darof RB, Fenichel GM, Jankovic J. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Neurology in clinical practice*, 4th ed. Philadelphia: Butterworth Heineman; 2008. p.1833-4.
- Atılğan S, Ünlü G, Yaman F, Ergüven E. [Rendu-Osler-Weber syndrome: a case report]. *Türkiye Klinikleri J Dental Sci* 2007;13(3):135-8.
- Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJ, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet* 2000;91(1):66-7.
- Morgan T, McDonald J, Anderson C, Ismail M, Miller F, Mao R, et al. Intracranial hemorrhage in infants and children with hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome). *Pediatrics* 2002;109(1):E12.
- AAssar OS, Friedman CM, White RI Jr. The natural history of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope* 1991;101(9):977-80.
- Vase P, Grove O. Gastrointestinal lesions in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Gastroenterology* 1986;91(5):1079-83.
- McDonald J, Gedge F, Burdette A, Carlisle J, Bukjok CJ, Fox M, et al. Multiple sequence variants in hereditary hemorrhagic telangiectasia cases: illustration of complexity in molecular diagnostic interpretation. *J Mol Diagn* 2009;11(6):569-75.
- Manfredi M. Hereditary Hamartomatous Polyposis Syndromes: Understanding the Disease Risks As Children Reach Adulthood. *Gastroenterol Hepatol* 2010;6(3):185-96.
- Willemsse RB, Mager JJ, Westermann CJ, Overtom TT, Mauser H, Wolbers JG. Bleeding risk of cerebrovascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Neurosurg* 2000;92(5):779-84.
- Maher CO, Piepgras DG, Brown RD Jr, Friedman JA, Pollock BE. Cerebrovascular manifestations in 321 cases of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Stroke* 2001;32(4):877-82.
- Lakadamyalı H, Lakadamyalı H, Eldem HO, Erdoğan A, Akçay S, Eyyüboğlu FÖ. [Pulmonary arteriovenous malformations: isolated anomaly and hereditary hemorrhagic telangiectasia]. *Turkish Respiratory Journal* 2006;7(3):204-8.
- Cottin V, Chinet T, Lavolé A, Corre R, Marchand E, Reynaud-Gaubert M, et al.; Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O" P). Pulmonary arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a series of 126 patients. *Medicine (Baltimore)* 2007;86(1):1-17.
- Cottin V, Plauchu H, Bayle JY, Barthelet M, Revel D, Cordier JF. Pulmonary arteriovenous malformations in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(9):994-1000.
- Morrell NW. Screening for pulmonary arteriovenous malformations. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(9):978-9.
- Jassal DS, Qureshi A, Neilan TG, Nomura C, Wittram C, King ME. Pulmonary arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: an echocardiographic perspective. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19(2):229e5-7.
- Nanthakumar K, Graham AT, Robinson TI, Grande P, Pugash RA, Clarke JA, et al. Contrast echocardiography for detection of pulmonary arteriovenous malformations. *Am Heart J* 2001;141(2):243-6.
- Moussouttas M, Fayad P, Rosenblatt M, Hashimoto M, Pollak J, Henderson K, et al. Pulmonary arteriovenous malformations: cerebral ischemia and neurologic manifestations. *Neurology* 2000;55(7):959-64.
- Byrne ST, McDonald MJ, Poonnoose SI. Ten-year follow-up of a patient with Osler-Weber-Rendu syndrome and recurrent cerebral abscess secondary to pulmonary arteriovenous fistula. *J Clin Neurosci* 2009;16(8):1095-6.