

Multiplex ischaemiás stroke Osler-Rendu-Weber-kórban

Multiple ischemic stroke in Osler-Rendu-Weber disease

SALAMON András¹, FARAGÓ Péter¹, NÉMETH Viola Luca¹, SZÉPFALUSI Noémi¹, HORVÁTH Emese², VASS Andrea³, BEREZKY Zsuzsanna⁴, TAJTI János¹, VÉCSEI László^{1,5}, KLIVÉNYI Péter¹, ZÁDORI Dénes¹

Salamon A, MD; Faragó P, MD, PhD; Németh V L, PhD; Szépfalusi N; Horváth E, MD, PhD; Vass A, MD, PhD; Bereczky Zs, MD, PhD; Tajti J, MD, PhD, DSc; Vécsei L, MD, PhD, DSc; Klivényi P, MD, PhD, DSc; Zádori D, MD, PhD

¹Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Neurológiai Klinika

²Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Orvosi Genetikai Intézet

³Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ

⁴Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Laboratóriumi Medicina Intézet, Klinikai Laboratóriumi Kutató Tanszék

⁵MTA-SZTE Idegtudományi Kutatócsoport

Rövidített cím: Osler-Rendu-Weber-kór neurológiai vonatkozásai

Keywords: hereditary hemorrhagic teleangiectasia; Osler-Rendu-Weber disease; arteriovenous malformation

Kulcsszavak: örökletes vérzéses teleangiectasia; Osler-Rendu-Weber-kór; arteriovenosus malfomatio

Levelező szerző (correspondent): ZÁDORI Dénes, MD, PhD, Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Neurológiai Klinika; 6725 Szeged, Semmelweis u. 6.

E-mail: zadori.denes@med.u-szeged.hu, Telefon: +36-62-545-348, Fax: +36-62-545-597

Rövidítésjegyzék

ACVRL1 - Aktivin A receptor like type 1

AKV - Addenbrooke kognitív vizsgálat

ALK1 - Aktivin receptor-like kinase 1

CT - Komputertomográfia

DWI - Diffúzió-súlyozott képalkotás

EEG - Elektroenkephalographia

ENG/END - Endoglin

F(7) - Frontalis EEG elvezetés (7-es elektróda)

FLAIR - Folyadék-elnyomásos inverziós képalkotás

Hgb - Hemoglobin

HHT - Herediter haemorrhagiás teleangiectasia

Htk - Haematokrit

Hz - Hertz

MADH4 - Mothers against decapentaplegic homolog 4

MRI - Mágnesesrezonancia-képvizsgálat

MRA - Angiográphiás mágnesesrezonancia-képvizsgálat

ORW - Osler-Rendu-Weber-kór

S8 - 8-as tüdőszegmentum

SMAD4 - SMAD family member 4

T(3/5) - Temporalis EEG elvezetés (3/5 elektróda)

TGF- β - Transzformáló növekedési faktor β

Absztrakt

A hereditær haemorrhagiás teleangiectasia (HHT, Osler-Rendu-Weber-kór) egy olyan autoszomális domináns módon öröklődő, több lehetséges gén mutációja által okozott megbetegedés, amelyet az arteriovenosus rendszer több szervben is megjelenő malformációja jellemez. A klinikai diagnózist a Curaçao kritériumok ((1) spontán, visszatérő epistaxis; (2) karakterisztikus lokalizációban elhelyezkedő teleangiectasiák (ajak, szájüreg, orr, ujjak); (3) visceralis léziók (gastrointestinalis, pulmonalis, cerebralis, spinalis); (4) első fokú érintett családtag) alapján állíthatjuk fel. Jelen közlemény célja Magyarországon elsőként egy multiplex ischaemiás stroke-kal társuló genetikailag igazolt HHT-s eset ismertetése.

70 éves nőbetegünk már gyermekkor óta súlyos orrvérzésektől szenvedett, felnőtt korára gastrointestinalis vérzései jelentkeztek. Bőrtünetei életének 5. évtizedében jelentkeztek a típusos lokalizációkban. Osztályunkra eszméletvesztéses rosszullét, fluktuáló beszédzavar, valamint nyelészavar miatt került. Az angiográfiás felvételekkel is kiegészített koponya MRI több lokalizációban igazolt arteriovenosus malformációt, valamint szubakut multiplex ischaemiás lézióknak megfelelő eltéréseket. Az EEG vizsgálat lassult elektromos tevékenységet mutatott a bal frontális lebenynek megfelelően. A beteg neuropszichológiai állapotfelmérése során az anterográd memória és a végrehajtó funkciók érintettsége volt valószínűsíthető. A páciens részletes kivizsgálása során a bal tüdőfélben arteriovenosus malformációt diagnosztizáltak. Genetikai diagnosztika során az endoglin gén 7. exonjában a 834. pozícióban egy heterozigóta formában jelenlévő timin duplikáció igazolódott, amely kereteltolódás révén egy korai stop kodon kialakulását eredményezte. Az ismertetett eset nagymértékben hasonlít a szakirodalomban már leírtakhoz és a multidiszciplináris együttműködés jelentőségére hívja fel a figyelmet a HHT-s betegek ellátásában.

Abstract

Hereditary hemorrhagic teleangiectasia (HHT, Osler-Rendu-Weber disease) is an autosomal dominantly inherited disorder caused by the mutation of several possible genes and characterized by malformations of the arteriovenous system in multiple organs. The clinical diagnosis is based on the Curaçao criteria ((1) spontaneous, recurrent epistaxis; (2) teleangiectasias in characteristic sites (lips, oral cavity, nose, fingers); (3) visceral lesions (gastrointestinal, pulmonary, cerebral, spinal); (4) affected first degree relative). The aim of this study is to present the first genetically confirmed Hungarian case of hereditary hemorrhagic teleangiectasia with multiple ischemic strokes. Our 70-year-old woman has been suffering from severe epistaxis since her childhood and presented gastrointestinal bleeding during her adulthood as well. The characteristic skin lesions developed in the 5th decade of life. She was admitted to our department with loss of consciousness and fluctuating speech and swallowing problems. MRI of the brain supplemented with angiography revealed multiple arteriovenous malformations and multiple subacute ischemic lesions. The EEG demonstrated slowing of electric activity in the left frontal lobe. The neuropsychological assessment showed deficits in anterograde memory and executive functions. The diagnostic work-up for other characteristic alterations identified an arteriovenous malformation in the left lung. The genetic analysis demonstrated a heterozygous mutation in the 7th exon of the *ENG* gene at position 834 resulting in a thymine duplication and an early stop codon by a frame shift. The present case is largely similar to those already described in literature and draws the attention to the importance of multidisciplinary collaboration in the care of HHT patients.

1. Bevezetés

A hereditær haemorrhagiás teleangiectasia (HHT, Osler-Rendu-Weber-kór) egy olyan autoszomális domináns módon öröklődő megbetegedés, amelyet klinikailag teleangiectasiák, valamint különböző lokalizációban elhelyezkedő arteriovenosus malformációk jellemeznek¹. A betegség prevalenciája 1:5.000^{2,3}. A teleangiectasiák elsősorban az acralis területeket, az ajkakát, a száj- és orrüregeket érintik. Arteriovenosus malformációk előfordulhatnak a tüdőben, a gastrointestinalis rendszerben (belek, máj), valamint a központi idegrendszerben (cerebrálsan és spinalisan). A klinikai diagnózist a Curaçao kritériumok alapján állíthatjuk fel (definitív: ≥ 3 kritérium teljesül; lehetséges: 2 kritérium teljesül; < 2 kritérium teljesülése esetén a diagnózis nem valószínű): spontán, visszatérő orrvérzés; teleangiectasiák a karakterisztikus lokalizációkban; a fentebb részletezett lokalizációjú visceralis léziók jelenléte; valamint egy elsőfokú érintett rokon⁴. A betegség hátterében az esetek 85%-ban a TGF- β szignalizációs útvonalban szerepet játszó *ENG* gén által kódolt endoglin fehérje (HHT 1-es típus), az *ACVRL1* gén által kódolt activin receptor-like kinase 1 (ALK1) fehérje (HHT 2-es típus), valamint a *MADH4* gén által kódolt SMAD family member 4 (SMAD4) fehérje (juvenilis polyposis szindróma/HHT) mutációi állhatnak, 15%-ban pedig vélhetően egyéb mutációk vezethetnek a kórkép kialakulásához, azaz jelentős fokú genetikai heterogenitás jellemzi (1. táblázat)⁵. A különböző genetikai mutációk összefüggést mutatnak az arteriovenosus malformációk lokalizációjával. A HHT 1-es típusban gyakoribb a pulmonalis és a cerebrális érintettség. A HHT 2-es és a HHT 3-as altípusokban ezzel szemben a hepatikus érfejlődési zavar fordul elő nagyobb gyakorisággal⁶. Az esetek mindössze 8-10%-ában van jelen központi idegrendszeri érintettség. A leggyakoribb manifesztációk a cerebrális ischaemia, valamint az agytályog⁷. Ezek hátterében az esetek egy részében a szimultán jelenlévő pulmonalis arteriovenosus malformáció miatti jobb-bal shunt révén létrejövő paradox thrombo-, valamint septicus embolisatiók állnak⁸. Továbbá a betegek egy részében a

központi idegrendszerben jelen lehetnek a következő érfejlődési malformációk: cavernoma, duralis fistula, spinalis- és cerebralis arteriovenosus malformációk, illetve intracranialis aneurysmák⁹. A kivizsgálás interdiszciplináris (gasztroenterológus, fül-orr-gégész, neurológus, radiológus, tüdőgyógyász, sebész) együttműködést igényel. Szükséges a pulmonalis, gastrointestinalis, neurológiai malformációk szűrése. A neurológiai kivizsgáláshoz hozzá tartozik a koponya MRI, amelynek tartalmaznia kell angiográfiás, valamint DWI szekvenciákat is. Az esetleges epileptiform működészavarok detektálása céljából EEG vizsgálat szükséges⁶. A koponya MRI/MRA a betegségre jellegzetes érfejlődési eltéréseket, multiplex ischaemiákat ábrázolja. Feltehetően mangán lerakódása okozza a basalis ganglionok területén a T1 súlyozott képeken látható hyperintenzitást¹⁰.

2. Esetismertetés

A 70 éves nőbeteg néhány másodpercig tartó eszméletvesztés, valamint fluktuáló beszéd- és nyelészavar miatt került felvételre klinikánkra. Távlabbi anamnéziséből kiemelendő, hogy már gyermekkor óta kifejezett orrvérzések miatt fül-orr-gégészeten kezelték. Felnőtt korára jelentkeztek gasztrointestinalis vérzéses panaszai, amely miatt részletes gastroenterológiai kivizsgálása történt és felismerésre kerültek az elsősorban coecalis dominanciát mutató angiodyplásiái, valamint a máj 5-ös szegmentumában lévő haemangiómája. Krónikus microcyter anaemiája miatt haematológiai gondozás keretében vaspótlásban részesült. Bőrtünetei 50 éves korában kezdődtek, amelyeket bőrgyógyász teleangiectasiának véleményezett. Ezen kívül a beteg ismert hypertoniás, valamint korábban cholecystectomián és hysterectomián esett át. Családi anamnézis vonatkozásában a beteg édesapját nem ismerte, édesanyja korábban elhunyt, a betegségre jellegzetes tüneteket nem mutatta (1. ábra). Egy 52 éves férfi gyermeke van, aki egészséges, sem bőrgyógyászati-, sem vérzéses tüneteket nem mutat.

A beteg neurológiai vizsgálatokor jobb oldali centralis hypoglossus- és facialis paresist találtunk. Beszédét akadozó, nehezített szóformálás jellemezte. Az ajkakon, a fülkagylókon, az ujjperceken, valamint a háton fellelhetők voltak a teleangiectasiák (2. ábra). Habár a Mini Mentál Teszt pontszámában (28/30 pont), valamint az AKV összpontszámában (82/100 pont) csak kisfokú csökkenés volt észlelhető, a részletes neuropszichológiai állapotfelmérés során elsősorban a végrehajtó funkciók, valamint a verbális- és téri-vizuális memória enyhe fokú zavara igazolódott. A végrehajtó funkciók tekintetében esetünkben átlagosan a szemantikus fluencia 13 szó, a betűfluencia 10 szó volt. A Rey komplex ábra másolása 81% (29,5/36 pont) volt, amely a stratégia használat hiányát igazolta. A komplex munkamemória felmérése a Hallási Mondatterjedelem (2,3 pont) és a Fordított Számterjedelem (5 pont) Tesztekkel történt. A verbális munkamemória mérésére szolgáló Számterjedelem Teszt (6 pont) és a

vizuo-spatialis munkamemória felmérésére szolgáló Corsi Kocka Teszt (4 pont) lényegi eltérést nem mutatott. Mindezek alapján enyhe fokú károsodás igazolódott a parietalis és a prefrontalis lebenyek működésében. Ennek kapcsán érdemes kitérni a meglassult figyelmi tempóra is: Pieron Teszten mindössze 112 átnézett elem volt, azonban a pontosság közel megfelelő volt (92,9%), valamint a Frontális Funkcióbecslő Skála (17/18 pont) sem mutatott lényegi eltérést. Az anterográd memória tekintetében a deficit kifejezettebb volt a téri-vizuális memória funkciók terén: Rey komplex ábra felidézése 0/36 pont, míg a Rivermead Viselkedéses Emlékezeti Teszt azonnali történetfelidézés feladatában a páciens 3,5 pontot ért el a 21-ből, késleltetve nem volt lényegi információvesztés (2/21 pont). A vizsgált laboreredményekben (ionok, kardiális nekroenzimek, gyulladásozó paraméterek, máj-, vesefunkció, kvalitatív vérkép, véralvadási paraméterek) a microcyter anaemián (Hgb: 99 g/L; Htk: 0,31) túl egyéb érdemi eltérés nem volt. Koponya MRI/MRA vizsgálat történt, amely jobb oldalon kisagyi, valamint bal oldalon frontális lokalizációjú érmalformációt igazolt. Emellett bal oldalon insularisan-temporalisan, illetve parieto-occipitalisan számos apró, diffúziógátlást is mutató FLAIR jelintenzív terület ábrázolódott, amelyek friss ischaemiás károsodásoknak megfelelőek. Bal oldalon occipitalisan mindezek mellett egy régi, 17 mm-es ischaemiás károsodás is mutatkozott (3. ábra). A basalis ganglionok területén T1 szekvencián hyperintenzitás volt kimutatható, amelynek jelenléte irodalmi adatok alapján összefüggésbe hozható a hepaticus involvációval, a magasabb életkorral, valamint a magas perctérfogattal¹⁰. A basalis ganglion területi jelintenzitás eltérés hátterében továbbá felmerült a mangán lerakódás lehetősége¹¹. EEG vizsgálat történt, amely a bal frontális régió felett alkalomszerűen jelentkező soliter, vagy rövid sorozatban megjelenő 2 Hz-es delta hullám tevékenységet regisztrált. Ezen elektromos tevékenységgel időnként keveredve, vagy ezzel aszinkron módon bal temporalisan (T3-T5-F7) soliter delta hullám tevékenység, időnként 4-5 Hz-es theta sorozat jelent meg (4. ábra). Nyaki ér, valamint szív ultrahang vizsgálat

embóliaforrást nem detektált. HHT iránydiagnózissal mellkas CT-angiográfiás vizsgálat készült, amely az S8-as tüdőszegmentumban arteriovenosus malformációt igazolt. Az esetleges pitvari szeptum defektus, nyitott foramen ovale kizárása céljából mikrobuborékokat tartalmazó sóoldattal kontraszt-echocardiographia történt, amely nem utalt jobb-bal shuntre. A beteg típusos anamnézise, a Curaçao kritériumok szerinti definitív diagnózis, valamint a differenciáldiagnosztikailag szóba jövő egyéb kórképek kizárása után genetikai tanácsadást követően célzott genetikai vizsgálat történt, amely igazolta az endoglin gén 7. exonjának 834. pozíciójában a timin nukleotid heterozigóta formában jelenlévő duplikációját (c.834dupT, p.Phe279Leufs*55). Ez a mutáció kereteltolódáshoz vezet, így egy korai stop kodon alakul ki¹². Tekintettel az autoszomális domináns öröklődésmenetre, valamint a beteg predilekciós életkorú fiú gyermekére, szintén genetikai tanácsadást követően további célzott szűrést végeztünk, amely negatív eredménnyel zárult.

Jelen esetismertetés összeállítása a vizsgált személyek által adott tájékozott írásos beleegyezést követően történt (intézményi etikai engedély száma: 44/2016.). A betegvizsgálat során alkalmazott összes eljárás összhangban volt az intézményi etikai bizottság, valamint a Helsinki deklaráció és annak későbbi módosításainak etikai standardjaival.

3. Megbeszélés

A HHT egy olyan ritka érrendszeri megbetegedés, amely az esetek mindössze 8-10%-ában jár együtt neurológiai manifesztációval⁷. Ezek közül a leggyakoribb a cerebralis embolisatio, valamint az agyi abscessus⁸. A cerebralis thromboembolisatioval járó esetek egy részében igazolódik a háttérben jelenlévő pulmonalis arteriovenosus malformáció⁹. A cerebralis ischaemiás események háttérében három lehetséges mechanizmust feltételeznek: 1) a jobb-bal shunt miatti polyglobulia kapcsán kialakuló hyperviszkozitás, 2) a tüdő vérkeringése, valamint a légutak közötti kóros összeköttetés révén kialakuló légembolisatio, 3) paradox embolisatio a pulmonalis arteriovenosus malformáción keresztül¹³. A mikrobuborékokat tartalmazó sóoldattal történt kontraszt-echocardiographia az intracardiális shuntöt nem igazolta, a pulmonális AV malformáció lehetőségének vizsgálatára CT-angiográfiát végeztünk, amely a bal tüdőfélben malformáció jelenlétét mutatta. Irodalmi adatok alapján a rekurreáló stroke rizikóját a pulmonalis arteriovenosus malformációk okklúziója jelentősen redukálja¹⁴. Betegünknel a kockázat-haszon arány gondos mérlegelését követően ennek zárása egyelőre nem történt meg, tekintettel általános állapotára és az invazív beavatkozással járó fokozott rizikóra. Az általunk közölt eset az első magyar multiplex ischaemiás stroke-kal szövődött, genetikailag igazolt HHT-s beteg. Számos nemzetközi közlemény beszámol a HHT-s betegekben kialakult pulmonalis malformáció és a stroke közötti kapcsolatról. Leírtak látászavarral, féloldali gyengeséggel, de emlőtumor sebészeti kezelését követő kemoterápiás kezelés alatt bekövetkezett paresissel, érzéskieséssel, dysarthriával is járó eseteket¹⁵⁻¹⁶. A korábbi magyar esetközlések elsősorban a betegség pulmonalis, szemészeti, hematológiai és dermatológiai aspektusaira fókuszáltak¹⁷⁻²¹. Egy közlemény jelent meg familiáris halmozódást mutató cerebralis abscessus vonatkozásában²². Eger és vonzáskörzetében átfogó genetikai vizsgálat történt, amely felvetette az *ACVRL1* gén mutációjának alapító szerepét²³. A páciens részletes fenotipizálása, neuropszichológiai állapotfelmérése megtörtént. Az elvégzett tesztek

elsősorban a végrehajtó funkciók, valamint a verbális- és téri-vizuális memória enyhe fokú zavarát igazolták. E funkciók károsodása az elvégzett koponya MRI alapján az arteriovenosus malformációk és az ischaemiás léziók lokalizációjából eredhet (3. ábra). A mutáns endoglin gén a TGF- β receptor komplex része, amelynek kifejezett szerepe van a vascularis remodellingben, így funkciójavara vascularis malformációk kialakulásához vezet⁵.

A betegség diagnosztizálásában és ellátásában kiemelten fontos az interdiszciplináris együttműködés (bőrgyógyász, fül-orr-gégész, gasztroenterológus, neurológus, pulmonológus). Neurológiai vonatkozásban másodlagos stroke prevenció céljából, gondosan mérlegelve a vérzéses kockázat veszélyét, a pácienssel egyeztetett módon thrombocyta aggregáció gátló kezelést állítottunk be (clopidogrel 75 mg/die per os)^{24,25}.

Összefoglalva, jelen tanulmány Magyarországon először ismertet egy multiplex ischaemiás stroke-kal társuló genetikailag igazolt hereditár haemorrhagiás teleangiectasiás esetet, amely a szakirodalomban leírt esetekhez hasonlít.

4. Köszönetnyilvánítás

Jelen tanulmány összeállítását a Nemzeti Agykutatási Program (2017-1.2.1-NKP-2017-00002 NAP VI/4) támogatta. Zádori Dénes a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János Kutatási Ösztöndíjának támogatásában részesült.

6. Irodalomjegyzék

1. *Grigg C, Anderson D, Earnshaw J.* Diagnosis and treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Ochsner J* 2017;17:157-161.
2. *Labeyrie P-E, Courthéoux P, Babin E, Bergot E, Touzé E, Pelage J-P.* Neurological involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Neuroradiol* 2016;43:236-245. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.neurad.2016.02.005>.
3. *Parambil JG.* Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Clin Chest Med* 2016;37:513-521. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.ccm.2016.04.013>.
4. *Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJ et al.* Curaçao's diagnostic criteria for Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT, Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet* 2000;91:66-67. [http://dx.doi.org/doi:10.1002/\(SICI\)1096-8628\(20000306\)91:1<66::AID-AJMG12>3.0.CO;2-P](http://dx.doi.org/doi:10.1002/(SICI)1096-8628(20000306)91:1<66::AID-AJMG12>3.0.CO;2-P).
5. *McDonald J, Wooderchak-Donahue W, VanSant Webb C, Whitehead K, Stevenson DA, Bayrak-Toydemir P.* Hereditary hemorrhagic telangiectasia: genetics and molecular diagnostics in a new era. *Front Genet* 2015;6:1. <http://dx.doi.org/doi:10.3389/fgene.2015.00001>.
6. *Peterson J.* Hereditary hemorrhagic telangiectasia management. *Radiol Technol* 2017;88:277-294.
7. *Bracard S, Schmitt E, Kremer S, Anxionnat R, Picard L.* Neuroimaging of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Neuroradiol* 2005;32:168-73. [http://dx.doi.org/doi:10.1016/S0150-9861\(05\)83134-7](http://dx.doi.org/doi:10.1016/S0150-9861(05)83134-7).
8. *Moussouttas M, Fayad P, Rosenblatt M, Hashimoto M, Pollak J, Henderson K et al.* Pulmonary arteriovenous malformations: cerebral ischemia and neurological manifestations. *Neurology* 2000;55:959-64.

- <http://dx.doi.org/doi:10.1212/WNL.55.7.959>.
9. *Maher CO, Piepgras DG, Brown RD, Friedman JA, Pollock BE.* Cerebrovascular manifestations in 321 cases of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Stroke* 2001;32:877-882. <http://dx.doi.org/doi:10.1161/01.STR.32.4.877>.
 10. *Parvinian A, Iyer VN, Pannu BS, Apala DR, Wood CP, Brinjikji W.* Basal ganglia T1 hyperintensity in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Neuroradiol* 2017;38:1929-1933. <http://dx.doi.org/doi:10.3174/ajnr.A5322>.
 11. *Serra MM, Besada CH, Cabana Cal A, Saenz A, Stefani CV, Bauso D et al.* Central nervous system manganese induced lesions and clinical consequences in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:92. <http://dx.doi.org/doi:10.1186/s13023-017-0632-2>.
 12. *Fernandez-L A, Sanz-Rodriguez F, Zarrabeitia R, Perez-Molino A, Morales C, Restrepo CM et al.* Mutation study of Spanish patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and expression analysis of Endoglin and ALK1. *Hum Mutat* 2006;27:295. <http://dx.doi.org/doi:10.1002/humu.9413>.
 13. *Delgado Reyes S, García de la Rocha ML, Fernández-Armayor Ajo V, Sierra Sierra I, Martín Araguz A, Moreno Martínez JM.* Cerebral ischemia in Rendu-Osler-Weber disease. *Neurologia* 2000;15:76-80.
 14. *Yassi N, Yan B, Dowling R, Mitchell P J.* A rare cause of embolic stroke in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014;23:1245-1246. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.07.037>.
 15. *Espinosa PS, Pettigrew LC, Berger JR.* Hereditary hemorrhagic telangiectasia and spinal cord infarct: case report with a review of the neurological complications of HHT. *Clin Neurol Neurosurg* 2008;110:484-91. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.clineuro.2008.01.005>.

16. *Sellon E, Ring A, Howlett D.* Ischaemic stroke secondary to paradoxical emboli through an arteriovenous malformation of the lung in a patient with known breast cancer. *BMJ Case Rep* 2013;2013.pii: bcr2013008672. <http://dx.doi.org/doi:10.1136/bcr-2013-008672>.
17. *Vajda I, Hajdu B, Szűcs T, Uray M.* Osler-kóros orrvérzés kezelése nemi hormonokkal; seminoma egyidejű fellépése. *Orv Hetil* 1964;105:1412-1414.
18. *Vajda I, Jurcsák L, Murányi K, Nagy M, Mándi L.* Pulmonalis arteriovenosus aneurysma Osler-kórban. *Orv Hetil* 1970;111:445-447.
19. *Szigeti Z, László Zs.* Az Osler-Rendu-Weber-kór szemészeti megnyilvánulása és terápiája. *Orv Hetil* 1972;113:2362-2363.
20. *Patakfalvi A, Márton E.* Osler-Weber-kór, IgA myeloma együttes előfordulása súlyos antitesthiány-szindrómával. *Orv Hetil* 1974;115:1287-1289.
21. *Molnár Gy, Kispál M.* Osler-kóros beteg családvizsgálata. *Orv Hetil* 1977;118:1851-1854.
22. *Szőts M, Szapáry L, Nagy F, Vető F.* Hereditaer haemorrhagiás teleangiectasia szövődményeként kialakult agytályog családi halmozódása. *Orv Hetil* 2001;142:2309-2312.
23. *Major T, Gindele R, Szabó Z, Alef T, Thiele B, Bora L et al.* Evidence for the founder effect of a novel ACVRL1 splice-site mutation in Hungarian hereditary hemorrhagic telangiectasia families. *Clin Genet* 2016;90:466-467.
<http://dx.doi.org/doi:10.1111/cge.12806>.
24. *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.
<http://dx.doi.org/doi:10.1136/jmg.2009.069013>.

25. *Devlin HL, Hosman AE, Shovlin CL.* Antiplatelet and anticoagulant agents in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2013;368:876-878.
<http://dx.doi.org/doi:10.1056/NEJMc1213554>.

7. Ábrajegyzék

1. ábra A hereditær haemorrhagiás teleangiectasiával diagnosztizált betegünk családfája (p – proband; V (poz./neg.) – genetikai vizsgálaton átesett (pozitív/negatív); kettős vonal – válás; római szám – generáció, arab szám – a generáción belüli jelölés).
2. ábra A hereditær haemorrhagiás teleangiectasia jellegzetes bőrtünetei betegünkönél az ujjakon (A), valamint a fülkagylón (B).
3. ábra A hereditær haemorrhagiás teleangiectasiával diagnosztizált betegünk koponya MRI és MRA vizsgálata (A, B – multiplex ischaemiás léziók DWI szekvencián; C, D – cerebellaris, valamint frontalis arteriovenosus malformatiok az angiográfiás felvételeken; az egyes elváltozásokat fehér nyíl mutatja).
4. ábra Betegünk kóros EEG mintázata (fekete nyíl – frontalis delta tevékenység; piros nyíl: temporalis delta tevékenység)