

Izvorni rad | Original article



Hereditarna hemoragijska teleangiektazija – pregled literature i prikaz vlastitih iskustava

Hereditary haemorrhagic telangiectasia – systematic review and single center experience

Marija Ivić¹, Božo Radić², Rajko Kušec¹, Vlatko Pejša¹, Ivica Grgurević², Zdravko Mitrović¹¹Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB Dubrava²Zavod za gastroenterologiju, hepatologiju i kliničku prehranu, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB Dubrava**Deskriptori**

HEREDITARNA HEMORAGIJSKA TELEANGIEKTAZIJA – dijagnoza, genetika, komplikacije, liječenje; EPISTAKSA – etiologija; SIDEROPENIČNA ANEMIJA – etiologija; GASTROINTESTINALNO KRVARENJE – etiologija; ARTERIJSKOVENSKA MALFORMACIJE – etiologija; RETROSPEKTIVNE STUDIJE

Descriptors

TELANGIECTASIA, HEREDITARY HEMORRHAGIC – complications, diagnosis, genetics, therapy; EPISTAXIS – etiology; ANEMIA, IRON-DEFICIENCY – etiology; GASTROINTESTINAL HEMORRHAGE – etiology; ARTERIOVENOUS MALFORMATIONS – etiology; RETROSPECTIVE STUDIES

SAŽETAK. *Cilj istraživanja:* Cilj je ovog rada prikazati klinička iskustva našeg centra s oboljelima od hereditarne hemoragijske teleangiektazije (HHT). Prikazali smo kliničku sliku svojih bolesnika, nove dijagnostičke i terapijske mogućnosti, kao i svjetske smjernice u dijagnostici bolesti. *Ispitanici i metode:* U ovu retrospektivnu studiju uključeno je 13-ero bolesnika liječenih u Klinici za unutarnje bolesti KB-a Dubrava u razdoblju od 2008. do 2017. godine. *Rezultati:* Bilo je 9 muškaraca i 4 žene u dobi između 45 i 80 godina (medijan 70 godina). Svih 13-ero bolesnika prezentiralo se sideropeničnom anemijom i rekurentnim epistaksama koje su ujedno bile i najraniji znak bolesti. Dvanaestero bolesnika imalo je mukokutane teleangiektazije, a njih devetero gastrointestinalna krvarenja. U jednog bolesnika dokazana je pulmonalna, a kod još jednoga hepatalna arteriovenska malformacija. Nakon medijana praćenja od 60 mjeseci devetero je bolesnika živo, a njih četvero preminulo je. *Zaključci:* Prava dijagnoza bolesti u većine naših bolesnika postavljena je tek u starijoj dobi iako su se simptomi javljali i puno prije. U Republici Hrvatskoj ne postoje točni podaci o broju oboljelih, kao ni smjernice za otkrivanje i liječenje komplikacija bolesti. Nužno je formiranje multidisciplinarnih timova radi unaprjeđenja dijagnostike, ranijeg otkrivanja komplikacija bolesti te sveobuhvatnijeg praćenja bolesnika.

SUMMARY. *Aim:* The aim of this study is to present our center's clinical experience with hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT). Herein, we showed clinical presentations of our patients, new diagnostic and therapeutic options, as well as the international guidelines for HHT diagnosis. *Patients and methods:* In this retrospective study, we identified 13 patients that were treated at the Department of Medicine, Clinical Hospital Dubrava from 2008 to 2017. *Results:* There were nine men and four women aged between 45 and 80 years (median 70 years). All 13 patients presented with sideropenic anaemia and recurrent epistaxis that was the earliest sign of the disease. Twelve patients had mucocutaneous telangiectasia, and nine patients were presented with gastrointestinal bleeding. One patient was diagnosed with pulmonary arteriovenous malformation, and the other one with hepatic malformation. After a median follow-up of 60 months, nine patients are alive, and four patients died. *Conclusion:* Most of our patients were diagnosed in older age, although the symptoms appeared much earlier in life. There are no data on the number of patients with HHT in the Republic of Croatia. Also, guidelines for diagnosis and screening for complications are lacking. Therefore, it is necessary to form a multidisciplinary team for diagnostic improvement, early detection of complications, and more intensive monitoring of patients.

Hereditarna hemoragijska teleangiektazija (HHT) ili Rendu-Osler-Weberova bolest autosomno je dominantno nasljedna bolest karakterizirana poremećajem u razvoju krvnih žila. Bolest se može očitovati na različite načine kao što su epistakse, gastrointestinalna krvarenja, teleangiektazije kože i sluznica te arteriovenske malformacije različitih organskih sustava. Prevalencija bolesti različita je u svijetu, a iznosi 1 : 5000 – 8000.^{1–4} Dijagnoza se postavlja prema tzv. kriterijima s Curaçaa (engl. *Curaçao's diagnostic criteria*). Riječ je o otoku u Karipskom moru gdje je među afroameričkim stanovništvom utvrđena gotovo trostruko veća prevalencija HHT-a (1 : 1330) nego u općoj populaciji.⁵ Dosad je opisano više od 600 različitih mutacija

koje dovode do HHT-a.⁶ Moguće su mutacije u tri gena koji su dio signalnog puta TGF-β: u genu za endoglin (ENG) specifičnom za tip 1 bolesti, u genu za kinazu 1 sličnu aktivinskom receptoru (engl. *activin receptor-like kinase 1* – ACVRL1) za tip 2 bolesti i u genu SMAD4 specifičnom za sindrom preklapanja juvenilne polipoze i HHT-a što se javlja uglavnom u pedijatrijskoj dobi i u manje od 1% bolesnika.⁷ Mutacije

Adresa za dopisivanje:Dr. Marija Ivić, Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB Dubrava, Avenija Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb; e-mail: mivic@kbd.hr

Primljeno 1. veljače 2019., prihvaćeno 22. listopada 2019.

TABLICA 1. KRITERIJI S CURAÇAA

TABLE 1. CURAÇAO'S DIAGNOSTIC CRITERIA

Kriterij/Criterion	Opis/Description
Epistakse /Epistaxis	Spontane i ponavljane /Spontaneous and recurrent
Teleangiektazije /Telangiectasia	Multiple i karakterističnih lokalizacija /Multiple and characteristic sites
Arteriovenske malformacije /Arteriovenous malformation	Pulmonalne, gastrointestinalne, moždane/Pulmonary, gastrointestinal, cerebral
Obiteljska anamneza /Family history	Prvi rođak s dijagnozom HHT-a /A first degree relative with HHT

Tri i više kriterija – definitivna dijagnoza; dva kriterija – suspekti HHT; jedan kriterij – manje vjerojatna dijagnoza HHT-a/Three and more criteria – definite diagnosis, two criteria – possible HHT, one criterion – unlikely diagnosis of HHT

tih gena dovode do poremećaja u translaciji triju skupina proteina u signalnom putu TGF- β u vaskularnim endotelnim stanicama, što rezultira poremećajima angiogeneze te nastankom krhkih i tortuotično dilatiranih kapilara i postkapilarnih venula.⁷ Nastale vaskularne lezije dijele se u dvije skupine: arteriovenske malformacije (AVM) i teleangiektazije (proširene vene, kapilare ili arteriole promjera od 0,1 do 1 mm koje su vidljive na površini kože ili sluznice).⁸ Bolest ima brojne kliničke manifestacije ovisno o tipu bolesti i o dobi bolesnika. Njezini znakovi mogu biti prisutni već u trenutku rođenja, ali se u većine bolesnika počinju pojavljivati tek u adolescentnom razdoblju ili, češće, nakon četrdesete godine. Vaskularne lezije najčešće zahvaćaju gastrointestinalni sustav, zatim središnji živčani sustav, jetru i pluća. Najučestalije su teleangiektazije želuca, a nešto rjeđe teleangiektazije tankog i debelog crijeva. Upravo su recidivirajuća gastrointestinalna krvarenja jedna od tipičnih prezentacija bolesti. Iako mogu biti prisutne i u ranijim godinama života, teleangiektazije u probavnom sustavu najčešće se pojavljuju u srednjoj dobi i progresivno razvijaju s godinama.⁹ Trećina bolesnika starijih od 40 godina ima ponavljana ili okultna krvarenja koja rezultiraju mikrocitnom anemijom refraktornom na primjenu peroralnih pripravaka željeza.^{10,11} AVM pluća može dovesti do teških komplikacija kao što su plućna hipertenzija te apscesi mozga. U otprilike trećine bolesnika javljaju se jetreni AVM-i koji su najčešće asimptomatski, ali pri većim fistulama može doći do razvoja srčane dekompenzacije, hepatosplenomegalije, portalne encefalopatije i portalne hipertenzije.⁴ Epistakse nastaju kao posljedica teleangiektazija smještenih u sluznici nosa. Nosna krvarenja obično su najraniji (pojavljuju se već tijekom djetinjstva ili adolescentnog razdoblja), ali i najčešći znak bolesti. Prema različitim studijama, u vrlo malog dijela bolesnika krvarenja su sporadična,

TABLICA 2. ZNAČAJKE BOLESNIKA I KLINIČKE PREZENTACIJE

TABLE 2. CHARACTERISTICS OF PATIENTS AND CLINICAL PRESENTATIONS

Broj bolesnika/Number of patients	13
Dob (godine)/Age (years)	45 – 80
Medijan dobi/Median age	70
Spol (M/Ž)/Sex (M/F)	9 / 4
Sideropenična anemija/Iron deficiency anemia	13
Epistakse/Epistaxis	13
Mukokutane teleangiektazije /Mucocutaneous telangiectasia	12
Gastrointestinalni AVM-i/Gastrointestinal AVM	9
Jetreni AVM-i/Hepatal AVM	1
Plućni AVM-i/Pulmonary AVM	1

AVM – arteriovenske malformacije/arteriovenous malformations

dok više od polovice bolesnika ima gotovo svakodnevna nosna krvarenja, što je najčešći uzrok sideropenične anemije.^{12,13} Specifične lokacije teleangiektazija izvan nosa i probavnog sustava jesu usnice, jezik, bukalna sluznica i jagodice prstiju. Obično nisu prisutne u ranijim godinama, a najčešće se pojavljuju tek oko četrdesete godine.^{9,10} Mogu biti opsežnije, ali obično su samo kozmetički problem.

Dijagnoza bolesti postavlja se na temelju međunarodno utvrđenih kriterija s Curaçaa (engl. *Curaçao's diagnostic criteria*): obiteljska anamneza (roditelji, brat ili sestra s dijagnozom HHT-a), ponavljane epistakse, AVM-i različitih organskih sustava i teleangiektazije tipičnih lokacija (usnice, nos, bukalna sluznica).¹⁴ Tri i više kriterija čine definitivnu dijagnozu, dva kriterija suspekti HHT, dok samo jedan kriterij znači manje vjerojatnu dijagnozu HHT-a (tablica 1.).

U ovom radu opisali smo kliničke prezentacije bolesnika liječenih u Kliničkoj bolnici Dubrava i usporedili ih sa svjetskim smjernicama u dijagnostici i liječenju ove bolesti.

Bolesnici i metode

Pretragom bolničkog informatičkog sustava prikupljeni su podaci o 13 bolesnika liječenih u zavodima Klinike za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Dubrava u razdoblju od 2008. do 2017. godine. Promatrani su ovi parametri: simptomi i znakovi pri prvoj prezentaciji bolesti, obiteljska anamneza, laboratorijski nalazi i slikovni prikazi te preživljenje. Za statistiku su upotrijebljene deskriptivne statističke metode. Slike naših bolesnika prikazane u članku uzeli smo nakon što smo ih o tome informirali i dobili njihov potpisani pristanak za objavu.



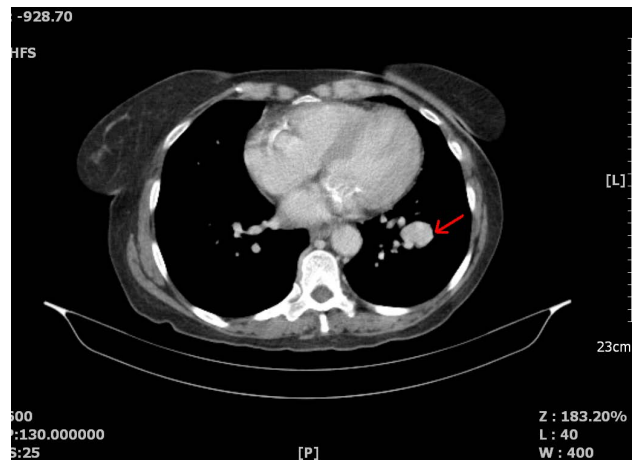
SLIKA 1.A. TELEANGIEKTAZIJE NA JAGODICAMA PRSTIJU
FIGURE 1A. FINGERTIPS TELANGIECTASIA



SLIKA 1.B. TELEANGIEKTAZIJE NA JEZIKU
FIGURE 1B. TONGUE TELANGIECTASIA



SLIKA 2. TELEANGIEKTAZIJE ŽELUCA
FIGURE 2. GASTRIC TELANGIECTASIA



SLIKA 3. PLUĆNA ARTERIOVENSKA MALFORMACIJA
FIGURE 3. PULMONARY ARTERIOVENOUS MALFORMATION

Rezultati

Bolesnici, od kojih je bilo devet muškaraca i četiri žene, u trenutku postavljanja dijagnoze imali su između 45 i 80 godina, s medijanom dobi od 70 godina (tablica 2.). Bolest se najčešće prezentirala sideropeničnom anemijom, epistaksama, mukokutanim teleangiektazijama te gastrointestinalnim krvarenjem. Svih 13-ero bolesnika imalo je sideropeničnu anemiju, a razina hemoglobina u krvi pri prvoj prezentaciji bolesti bila je između 54 i 100 g/L (prosječna vrijednost 73 g/L). U devetero bolesnika nužna je bila hitna transfuzija krvi, a kod njih svih u određenom je trenutku bila potrebna intravenska aplikacija željeza. Također, svi bolesnici u jednom su se trenutku prezentirali epistaksom. Epistaksa je ujedno bila i najraniji simptom bolesti; u većine bolesnika počela se pojavljivati već tijekom adolescentnog razdoblja. Kod dva bolesnika epistakse su bile toliko učestale i obilne da su nalagale ponavljane tamponade nosa. Dvanaestero pacijenata imalo je mukokutane teleangiektazije (slike 1.a i 1.b) koje su postale vidljive tek oko četrdesete go-

dine i s vremenom su bile sve izraženije. Desetero pacijenata prezentiralo se krvarenjem iz AVM-a probavnog trakta (slika 2.). Kod jednog bolesnika krvarenja su bila okultnog tipa, dok se u ostalih sedam bolesnika krvarenje prezentiralo hematemezom ili melenom. Kod sedam bolesnika u više su navrata rađene endoskopske intervencije radi koagulacije krvarećih AVM-a s pomoću argonskoga plazmatskog koagulatora (APC). U jednog je bolesnika dokazan pulmonalni AVM (slika 3.), a kod još jednoga hepatalni AVM (opisani radiološkim pretragama, bez reperkusije na stanje bolesnika). Jedan bolesnik imao je apsces kralježnične moždine. Sedam bolesnika imalo je nedvojbeno pozitivnu obiteljsku anamnezu, a kod nekih su među prvim rođacima opisani i smrtni ishodi bolesti kao posljedica različitih komplikacija zbog nepravodobno prepoznate bolesti i nepostavljene dijagnoze. Nakon medijana praćenja od 60 mjeseci devetero je pacijenata živo, a četiri su preminula u dobi između 77 i 80 godina. Jedan bolesnik umro je od posljedica krvare-

nja iz AVM-a tankog crijeva refraktornog na ponavljane endoskopske i angioradiološke intervencije, jedna bolesnica zbog urosepse, jedan bolesnik zbog metastatskog karcinoma pluća, a jedan zbog dekompenzirane ciroze jetre.

Rasprava

Naši rezultati u pogledu komplikacija bolesti većim se dijelom podudaraju s dosad objavljenim rezultatima svjetskih studija. Međutim, istraživanje je provedeno na malenom broju bolesnika i podaci su dobiveni retrospektivno. Velik dio bolesnika prvotno se prezentirao sideropeničnom anemijom refraktornom na primjenu peroralnog željeza, stoga su hematolozi često prvi specijalisti koji postavljaju dijagnozu i prate bolesnika. Znan dio bolesnika hitno se javlja specijalistima ORL-a ili gastroenterolozima zbog krvarenja. Pojedine potencijalno smrtonosne komplikacije bolesti (AVM pluća i jetre, apscesi kralježnične moždine) kod naših su bolesnika otkrivene slučajno, radiološkim metodama koje su rađene u druge svrhe. Upravo je zato nužno određivanje jasnih smjernica za dijagnozu, probir bolesti i liječenje. Svjetske smjernice za probir bolesnika izdala je međunarodna organizacija *Cure HHT* koja ima više tisuća članova multidisciplinarnih timova diljem svijeta, a osnovana je radi edukacije bolesnika i medicinskog osoblja te pronalaženja prihoda za nova istraživanja i liječenje bolesnika (<https://curehht.org/>). Probir uključuje anamnezu i detaljan klinički pregled da bi se postavila dijagnoza na osnovi kriterija s Curaçaa, a poslije proveo i probir na plućne i cerebralne AVM-e. Konačna dijagnoza postavlja se na temelju navedenih kriterija, ali se preporučuje obaviti i gensko testiranje na mutacije za proteine ENG, ACVRL1 i SMAD4. Iako s obzirom na velik broj mutacija gensko testiranje katkad može biti nepouzđano, ono se ipak preporučuje zbog razvoja novih terapijskih mogućnosti i radi obiteljskog probira bolesnika. Analiza se obavlja u samo nekoliko svjetskih centara, a potpune informacije o ustanovama, procesu te probiru bolesnika dostupne su na prethodno navedenoj internetskoj stranici organizacije *Cure HHT*. Na *web*-stranici <http://arup.utah.edu/database/HHT/> navedene su sve dosad poznate genske varijacije za proteine ENG i ACVRL1. Prema objavljenim smjernicama, probir bolesnika na plućne AVM-e savjetuje se već u ranoj adolescentnoj dobi s obzirom na visok rizik od mogućih smrtonosnih komplikacija kao što su moždani apscesi, cerebrovaskularni inzulti, plućna hipertenzija i migrene.^{15,16} Osobito se naglašava probir mladih žena/trudnica s otprije poznatom dijagnozom HHT-a kod kojih nikad nisu dokazani plućni AVM-i. Naime, bolest tijekom trudnoće progredira, a u jedan posto trudnica dolazi do smrtnog ishoda kao posljedice krvarenja iz plućnih AVM-a.¹⁷ Metoda izbora za probir plućnih AVM-a jest ehokardiografija *bubble echo*.¹⁵ Kod svih

bolesnika starijih od 10 godina s poznatim plućnim AVM-om savjetuje se antibiotska profilaksa prije dentalnih ili kirurških zahvata jer postoji visok rizik od sepse.¹⁸ Također, zbog visokog rizika od krvarenja već se u ranoj dječjoj dobi savjetuje probir bolesnika na cerebralne AVM-e, a metoda izbora jest magnetska rezonancija.¹⁵ Dijagnoza jetrenih AVM-a postavlja se na temelju ultrazvuka abdomena s doplerom krvnih žila jetre, angiografije i magnetske rezonancije. No, s obzirom na to da su jetreni AVM-i najčešće asimptomatski, ne preporučuje se probir bolesnika pri postavljanju dijagnoze.^{4,6,19}

Što se tiče liječenja bolesnika, ono je danas i u razvijenijim zemljama usmjereno na liječenje komplikacija. To uključuje edukaciju bolesnika o načinima prevencije komplikacija, liječenje anemije nadomjesnim pripravcima željeza, liječenje AVM-a pojedinih organa, lokalnu i sustavnu terapiju epistaksa te dermatološke zahvate teleangiektazija. Liječenje AVM-a ovisi o lokalizaciji te komplikacijama. Prema studiji ARUBA koja je provedena u razdoblju od 2007. do 2013. godine na 223-je bolesnika, u liječenju nerupturiranih AVM-a mozga preporučuje se medikamentna terapija (prema pojedinim neurološkim simptomima), dok se intervencijski zahvati (neurokirurške operacije, embolizacija, stereotaksijska radioterapija) primjenjuju tek pri rupturi.²⁰ Za razliku od moždanih AVM-a, plućni AVM-i, kao što je prije navedeno, češće uzrokuju komplikacije, stoga ih uvijek treba liječiti, a terapija izbora jest embolizacija.²¹ Gastrointestinalni AVM-i zbog ponavlanog krvarenja dovode do sideropenične anemije. Ipak, samo su kod manjeg broja pacijenata nužne ponovne endoskopske termokoagulacijske intervencije. Najvažnija je nadomjesna terapija željezom, a najčešće je nužna njezina intravenska primjena. Epistakse su najčešća krvarenja (javljaju se u 90% bolesnika) te vrlo često nalažu invazivne terapijske postupke kao što su nosne tamponade. Prema dvjema studijama provedenima na oboljelima od HHT-a, primjenom bevacizumaba (monoklonsko IgG-protutijelo koje inhibira vaskularni endotelni čimbenik rasta – VEGF) postignuti su izvrsni rezultati s obzirom na smanjenje epizoda epistaksa i kraći medijan njihova trajanja, a takvo iskustvo postoji i u Hrvatskoj.^{22–24} U sustavnoj terapiji krvarenja dobre je rezultate pokazala hormonska terapija tamoksifenom kod obaju spolova.²⁵ Paradoksalno, kod oboljelih od HHT-a povišen je rizik od nastanka duboke venske tromboze^{26,27} iako u naših bolesnika nije zabilježen nijedan slučaj. Ova je činjenica osobito zanimljiva radi terapijskog pristupa jer se dulje vrijeme smatralo da su zbog rizika od krvarenja antikoagulantna i antiagregacijska terapija kontraindicirane u tih bolesnika. Međutim, prema novijim studijama, pri jasnoj indikaciji za liječenje, savjetuje se terapija uobičajenim dozama antikoagulanasa te sniženim dozama

antiagregacijske terapije (75 mg acetilsalicilne kiseline na dan).²⁶

Zaključak

HHT je nasljedna bolest s brojnim prezentacijama. U ovoj retrospektivnoj studiji iz jednog centra na relativnom malenom broju bolesnika prikazali smo najčešće znakove, simptome i komplikacije bolesti. Među našim bolesnicima to su sideropenična anemija, epistakse i krvarenje iz gastrointestinalnog sustava. Prognoza je bolesnika što se preživljenja tiče dobra, ali brojne komplikacije uvelike utječu na kvalitetu života. U Republici Hrvatskoj ne postoje točni podaci o broju oboljelih, nedostaju multidisciplinarni timovi za sveobuhvatan pristup bolesniku, ne postoji mogućnost genskog testiranja, niti se uzorci za testiranja šalju u referentne svjetske centre. Ovim člankom željeli smo podići svijest o postojanju HHT-a kako bi se u budućnosti pokušao napraviti registar te unaprijedili dijagnostika i liječenje tih bolesnika.

LITERATURA

- Bideau A, Plauchu H, Brunet G, Robert J. Epidemiological investigation of Rendu-Osler disease in France: its geographical distribution and prevalence. *Popul* 1989;44:3–22.
- Guttmacher AE, Marchuk DA, White RI Jr. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 1995;333:918–24.
- Kjeldsen AD, Vase P, Green A. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a population-based study of prevalence and mortality in Danish patients. *J Intern Med* 1999;245:31–9.
- Buscarini E, Buscarini L, Civardi G, Arruzzoli S, Bossalini G, Piantanida M. Hepatic vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* 1994;163:1105–10.
- 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;116:324–8.
- Govani FS, Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet* 2009;17:860–71.
- Abdalla SA, Letarte M. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: current views on genetics and mechanisms of disease. *J Med Genet* 2006;43:97–110.
- Goldman MP, Guex JJ, Weiss RA (ur.). *Sclerotherapy: Treatment of varicose and telangiectatic leg veins*. 5. izd. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011.
- Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev* 2010;24:203–19.
- Plauchu H, de Chadarévian JP, Bideau A, Robert JM. Age-related clinical profile of hereditary hemorrhagic telangiectasia in an epidemiologically recruited population. *Am J Med Genet* 1989;32:291–7.
- Kjeldsen AD, Kjeldsen J. Gastrointestinal bleeding in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Gastroenterol* 2000;95:415–8.
- Silva BM, Hosman AE, Devlin HL, Shovlin CL. Lifestyle and dietary influences on nosebleed severity in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope* 2013;123:1092–9.
- Elphick A, Shovlin CL. Relationships between epistaxis, migraines, and triggers in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope* 2011;124:1521–8.
- Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E i sur. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet* 2000;91:66–7.
- Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G i sur. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet* 2011;48:73–8.
- Post MC, Letteboer TG, Mager JJ, Plokker TH, Kelder JC, Westermann CJ. A pulmonary right-to-left shunt in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia is associated with an increased prevalence of migraine. *Chest* 2005;128:248–7.
- Gershon AS, Faughnan ME, Chon KS i sur. Transcatheter embolotherapy of maternal pulmonary arteriovenous malformations during pregnancy. *Chest* 2001;119:470–7.
- Shovlin C, Bamford K, Wray D. Post-NICE 2008: Antibiotic prophylaxis prior to dental procedures for patients with pulmonary arteriovenous malformations (PAVMs) and hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Br Dent J* 2008;205:531–3.
- Buonamico P, Suppressa P, Lenato GM i sur. Liver involvement in a large cohort of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia: echo-color-Doppler vs multislice computed tomography study. *J Hepatol* 2008;48:811–20.
- Mohr JP, Parides MK, Stapf C i sur. Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): a multicentre, non-blinded, randomised trial. *Lancet* 2014;383:614–21.
- Lacombe P, Lacout A, Marcy PY i sur. Diagnosis and treatment of pulmonary arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: An overview. *Diagn Interv Imaging* 2013;94:835–48.
- Dupuis-Girod S, Ambrun A, Decullier E i sur. Effect of Bevacizumab Nasal Spray on Epistaxis Duration in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;316:943–51.
- Whitehead KJ, Sautter NB, McWilliams JP i sur. Effect of Topical Intranasal Therapy on Epistaxis Frequency in Patients With Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;316:943–51.
- Zupančić-Šalek S, Poje G, Bašić Kinda S, Pulanić D, Vodanović M, Boban A. Uspješno liječenje opetovanih epistaksi bevacizumabom u bolesnika sa sindromom Osler-Weber-Rendu. *Liječ Vjesn* 2017;139(Supl. 2):14–5.
- 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;119:284–8.
- Devlin HL, Hosman AE, Shovlin CL. Antiplatelet and anticoagulant agents in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2013;368:876–8.
- Livesey JA, Manning RA, Meek JH i sur. 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;67:328–33.