

Herediter Hemorajik Telanjiektazi (Osler Weber Rendu Hastalığı) ve Pulmoner Arteriyovenöz Malformasyon

Nazire Uçar¹, A.Berna Dursun¹, Tuba Karakaya¹, Sibel Alpar¹, Tamer Altınok², Bahar Kurt¹

¹Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

²Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZET

Herediter Hemorajik Telanjiektazi (Osler Weber Rendu Hastalığı) ve Pulmoner Arteriyovenöz Malformasyon

Herediter hemorajik telanjiektazi (Osler-Weber-Rendu Hastalığı) nispeten nadir görülen otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Multipl, dermal, mukozal ve visseral telanjiektaziler ve tekrarlayan kanamalarla seyreder. Epistaksis, hastalığın karakteristik bir bulgusudur. Pulmoner arteriyovenöz malformasyonla (PAVM) birlikteliği sıktır. 37 yaşında erkek hasta, halsizlik, karın ağrısı ve akciğer grafisinde, sağ üst zonda 1,5 cm. çaplı homojen dansite artışı görülmesi nedeniyle kliniğimize yatırıldı. Fizik muayenesinde, dil ve dudak mukozasında peteşiyal tarzda lezyonlar, heriki tibia ön yüzde ve ayak sırtında telanjiektaziler görüldü. Hasta tekrar sorgulandığında, uzun yıllardır tekrarlayan burun kanamaları ve ailesinde 13 kişide (babası,kızkardeşleri ve 11 yaşındaki oğlu dahil) benzer dil ve dudak lezyonları ve tekrarlayan burun kanamaları olduğu tespit edildi. Bronkoscopisinde, nazofarinks, larinks, trakea ve bronşial ağaçta yaygın telanjiektaziler ve hiperemi gözlemlendi. Toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT); sağ akciğer üst lob pulmoner dallarının periferinde pulmoner arteriyovenöz malformasyon (PAVM) lehine değerlendirilen 2x2 cm lezyon tespit edildi. Gastroskopisinde, alkalen reflü gastrit ve antrumda hiperemi dışında patolojik bulguya rastlanmadı. Karaciğer doppler ultrasonografisinde, hepatik arterde genişleme görüldü. Pulmoner anjiyografide, sağ ana pulmoner arter üst lob dalının uç dalından dolan periferik yerleşimli PAVM izlendi. Hastaya sağ torakotomi ve üst lob anteriorden wedge rezeksiyon uygulanarak PAVM çıkarıldı. Herediter hemorajik telanjiektazi tanısı alan vaka, nadir rastlanması sebebiyle literatür eşliğinde sunuldu.

Anahtar sözcükler: Arteriyovenöz malformasyon, telanjiektazi, osler-weber-rendu hastalığı

Geliş tarihi: 20.06.2005

Kabul tarihi: 20.12.2005

ABSTRACT

Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (Osler-Weber-Rendu Disease) and Pulmonary Arteriovenous Malformation

Hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu disease) is a relatively rare, inherited disease with autosomal dominant transmission. It is characterized by multiple arteriovenous malformations mostly situated in skin and mucous membranes. Accordingly, epistaxis is highly characteristic of the disease. A 37-year-old man was hospitalized for malaise, abdominal pain, and a homogenous density of 1.5 cm. in diameter at right-upper-zone on chest X-ray. Examination revealed multiple telangiectasias of the tongue, lips, over the feet and tibia. History of frequent epistaxis was present for several years. A history of frequent epistaxis and multiple telangiectasias on the tongue and lips were reported in thirteen persons in his family, including his father, his sister and his 11 years-old son. Bronchoscopy revealed nonbleeding telangiectasias in nasopharynx, larynx, trachea and bronchial tree. Computed tomography of thorax showed a peripheral lesion (2x2 cm) which was interpreted as a pulmonary arteriovenous malformation (PAVM) in the right upper lobe. Gastrointestinal telangiectasias were not present in endoscopy. Doppler ultrasound showed dilatation of hepatic artery. Angiography of the right main pulmonary artery demonstrated the presence of peripheral PAVM in the right upper lobe. Right thoracotomy with wedge resection of right upper lobe was performed to remove PAVM. This case was discussed on highlights of recent literature due to its rarity.

Keywords: Arteriovenous malformation, telangiectasia, Osler-Weber-Rendu diseases

Received: 20.06.2005

Accepted: 20.12.2005

GİRİŞ

Herediter hemorajik telanjiektazi (HHT) nispeten nadir görülen otozomal dominant geçişli, ailesel, sistemik, fibromuskuler bir displazidir. Multipl dermal, mukozal ve visseral telanjiektaziler ve tekrarlayan kanamalarla seyreder. Epistaksis, hastalığın karakteristik bir bulgusudur. Pulmoner arteriyovenöz malformasyonla (PAVM) birlikteliği sıktır. Yenidoğan ve çocuklarda erkek cinste daha sık görülürken, erişkinde 3.-4.dekatlarda kadınlarda sık saptanır [1-7].

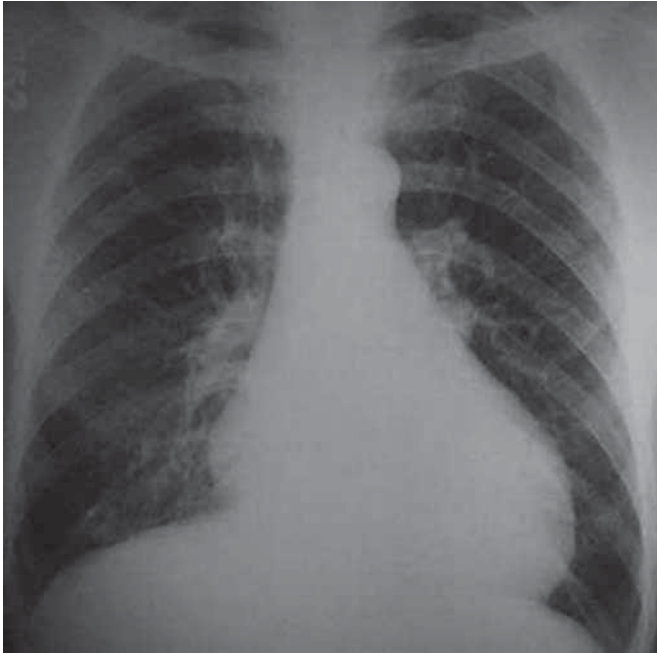
Yazışma Adresi: Dr. Nazire Uçar, Ehlibeit Mah. 3.sok.4/11 Balgat 06520 Ankara, E-mail adresi: nazireucar@hotmail.com, Tel: +90 312 3552110/1083, Faks: +90 312 3813731

OLGU

37 yaşında erkek hasta, 1.5 aydır süren karın ağrısı, yan ağrısı, halsizlik ve çabuk yorulma şikayetleri nedeniyle başka bir merkezde araştırılmaktayken, akciğer grafisinde sağ üst zonda 1.5 cm. çaplı homojen dansite artışı ve kardiyo-toraksik oranda kalp lehine artış görülmesi üzerine hastanemize refere edildi.

Özgeçmişinde; 15 yıldır tekrarlayan burun kanamaları, halsizlik, çabuk yorulma şikayetleri vardı. 15 paket/yıl sigara öyküsü mevcuttu.

Hastanın fizik muayenesinde; vital bulguları stabildi (TA:120/80mmHg, nabız:80/dk, ateş:36.5°C, solunum



Şekil 1. HHT'li olgunun akciğer grafisi.

sayısı: 16/dk). Dil ve dudak mukozasında peteşiyel tarzda lezyonlar, her iki tibia ön yüzünde ve ayak sırtında telanjiektaziler görüldü. Çomak parmak mevcuttu. Bilateral solunum sesleri ve diğer sistem muayeneleri doğaldı.

Soygeçmişinde; ailesinde 13 kişide (babası,kız kardeşleri ve 11 yaşındaki oğlu dahil) benzer dil ve dudak lezyonları, tekrarlayan burun kanamaları olduğu tespit edildi.

Hb:11.8, Hct:36.5, BK:9600/mm³, trombosit: 306000/mm³, sedim: 50 mm/sa, kanama zamanı: 45 sn., pıhtılaşma zamanı: 2 dk. Arter kan gazı tetkiklerinden pH:7.47, pCO₂: 30 mmHg, pO₂:75 mmHg, oksijen saturasyonu (ayakta): %96 ve yatarak %97, solunum fonksiyon testlerinde FVC: %96 FEV1: %93 FEV1/FVC: %80 olarak bulundu.

Akciğer grafisinde; sağ üst zonda 1.5 cm. çaplı homojen dansite artışı ve kardiyotorasik oranda artış mevcuttu (Şekil 1).

Toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT); sağ akciğer üst lob pulmoner dallarının periferinde PAVM lehine değerlendirilen 2x2 cm lezyon tespit edildi (Şekil 2).

Bronkoskopik olarak; nazofarinks,larinks,trakea ve bronşial ağaçta yaygın telanjiektaziler ve hiperemi gözlendi.

Üst GIS endoskopisinde; alkalin reflü gastrit ve antrumda hiperemi dışında patolojik bulguya rastlanmadı. Abdomen USG'de karaciğer parankim ekosu artmış olup, kaba granüle heterojen yapıdaydı. Karaciğer doppler USG'de, hepatik arterde genişleme (10 mm.) ve intrahepatik safra yollarında dilatasyon görüldü. Gastroenteroloji konsültasyonunda, bu lezyona yönelik bir tedavi düşünülmedi ve takip önerildi.



Şekil 2. HHT'li olgunun toraks BT'si.

Pulmoner anjiografisinde; sağ ana pulmoner arter üst lob dalının uç dalından beslenen ve drenaj veni mevcut olan periferik yerleşimli arteriovenöz malformasyon (AVM) izlendi (Şekil 3).

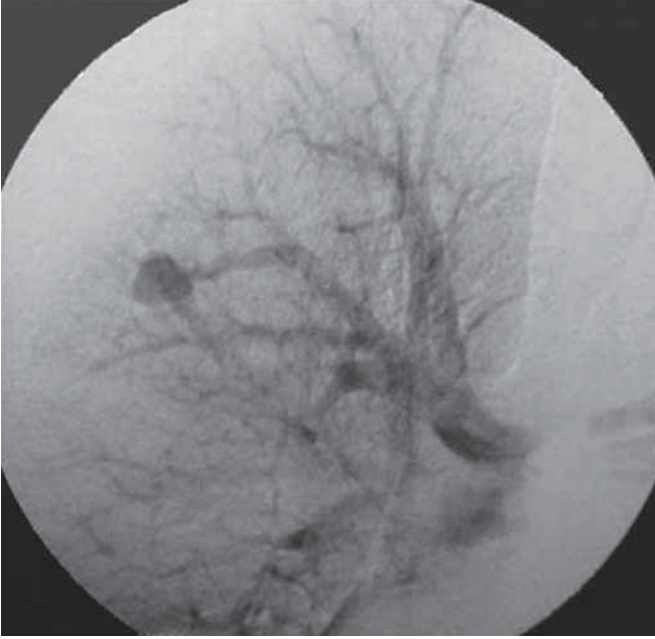
Dermatolojik muayenede; HHT lehine deri bulguları belirlendi. Göz muayenesi normalken kulak-burun-boğaz muayenesinde nazofarinks,larinks,oral mukoza ve burun mukozasında telanjiektaziler mevcuttu. Nörolojik olarak patoloji saptanmadı ve beyin BT normal olarak değerlendirildi. Ekokardiyografisinde; sol ventrikül çap ve volümü artmış, sol ventrikül sistolik fonksiyonları iyi, 2-3 AY, sol atrium geniş olarak bulundu.

Gerek hastanemizde embolizasyon tedavisi uygulanmadığından ve hastanın sosyal güvencesi nedeniyle uygulanan bir merkeze gönderilemediğinden, gerekse geniş damarlar içermesine bağlı olarak embolizasyon için çok uygun bir aday olmadığından hastaya sağ torakotomi ve üst lob anteriordan wedge rezeksiyon uygulanarak PAVM çıkarıldı ve patolojisi AVM ile uyumlu geldi. HHT tanısı alan vaka, nadir rastlanması nedeniyle literatür eşliğinde sunuldu.

TARTIŞMA

HHT en sık görülen herediter vasküler hastalıktır. Her ay üç kezden fazla spontan epistaksis, mukokutanöz telanjiektaziler ve aile öyküsü olması tanı triadını oluşturur [2-6].

OD geçişli, ailesel, sistemik, fibromuskuler bir displazidir [4-7]. Sıklığı 1-2/100 000 olarak bildirilmektedir [1]. Belirli bölgelerde 1/3500 ile 1/5000 arasında değişen prevalans değerlerine sahiptir [8]. Yenidoğan ve çocukluk döneminde erkeklerde, erişkin döneminde ise 3.-4.dekatlarda kadınlarda sık saptanır [1,4,9]. Bazı ailelerde 9. kromozomun uzun koluna bağlı bir genetik bozukluk olduğu bildirilmiştir. Dokuzuncu kromozom TGF-β'yı (Transforming Growth Factor-β) bağlayan endoglin denen membran proteinini kodlayan bir gen içermektedir. HHT'li hastalarda endoglin geni daha az aktif veya disfonksiyonel proteinden sorumlu mutasyonlar gösterir [10]. PAVM'lu hastaların

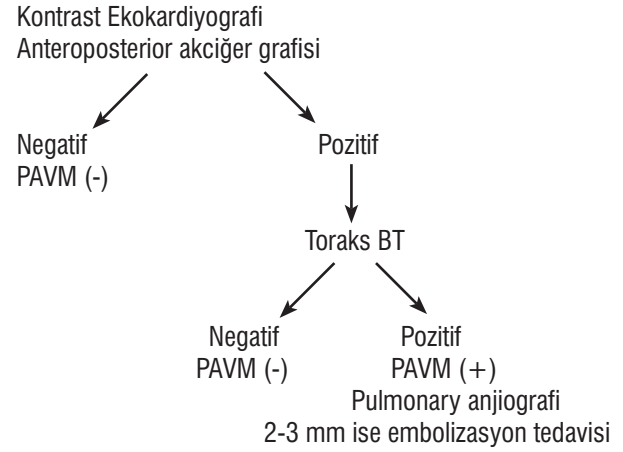


Şekil 3. HHT'li olgunun pulmoner anjiyografisi.

büyük çoğunluğu dispneden yakınmadığı için tarama testleri semptoma dayanmamalıdır. Pulmoner tarama özellikle ailesel PAVM öyküsü olanlara önerilmektedir. Olgumuzun yaşı 4. dekatta olup, yapılan aile taramasında kendisi hariç 13 kişide başta epistaksis ve mukozal telanjiektaziler olmak üzere benzer şikayetler tespit edilmişti. Hastanın 11 yaşındaki oğlunda bu şikayetlerin yanısıra toraks BT'de sağda periferde yakın 0,5x0,5 cm damarsal genişleme mevcuttu.

PAVM, pulmoner arter ve ven dalları arasında anormal bağlantıların oluştuğu lezyonlardır [1,11]. HHT'de % 36-100 oranında PAVM görülmektedir. PAVM olan hastaların ise %30-50'sinde HHT vardır [1].

HHT'da diğer semptomlar nefes darlığı, çarpıntı, öksürük ve göğüs ağrısıdır [7,12,13]. Fizik muayenede siyanoz, anemi, polistemi, telanjiektazi, çomak parmak göğüste sistolik üfürüm saptanabilir [4,12]. Siyanoz, polistemi, çomak parmak PAVM'in triadıdır [1]. Tril, çomak parmak, sistolik üfürüm, siyanoz PAVM'li hastaların yaklaşık %75'inde saptanır. Bizim vakamızda çomak parmak ve mukokutanöz telanjiektazilerle aile öyküsü mevcuttu. Hafif bir anemisi vardı. PAVM, %65 alt loblarda yer alır. Bu lokalizasyon, ortodeoksi (ayakta desaturasyon) ve platipnenin (ayakta dispne) muhtemel nedenidir [1]. Olgumuzda sağ ana pulmoner arter üst lob dalında periferik yerleşimli AVM mevcuttu. Ortodeoksi ve platipne saptanmadı. Serebral hipoksi, polistemiye bağlı serebral trombozis, emboli ve serebral telanjiektazilerin hemorajilerine bağlı nörolojik semptomlar ortaya çıkabilir [4,14,15]. PAVM'a bağlı septik veya aseptik serebral emboli gelişip beyin apsesi oluşabilir [4,16,17]. Ancak olgumuzda nörolojik bulgu yoktu ve beyin BT normaldi.



Grafik 1. HHT'de PAVM tarama algoritması [21].

HHT'li hastalarda, tekrarlayan kanamalardan anormal damarlardaki fragilitenin sorumlu olduğu düşünülmektedir [3]. Trombosit fonksiyonları, kanama, pıhtılaşma ve protrombin zamanı normaldir [6,7]. Bizim olgumuzda da bu testler normal sınırlardaydı. Bu hastalarda sağdan-sola şant nedeniyle kalp yetmezliği gelişebilmektedir [18]. Hastamızın ekokardiyografisinde, sol ventrikül çap ve volümü artmış, sol ventrikül sistolik fonksiyonları iyi olarak değerlendirildi. Akciğer grafisinde, kardiyotorasik oranın kalp lehine artmış olması sol ventrikül çap ve volümünün artmış olmasına bağlandı. PAVM'ların en önemli laboratuvar bulgusu, göğüs radyografisidir. Radyolojik olarak akciğer periferinde yuvarlak veya üzüm salkımı şeklinde lezyon izlenir. Göğüs radyografisi 20mm'den küçük lezyonları belirleyemez. Retrokardiyak bölgede, kostofrenik sinüste, proksimal hilar bölgede olursa gözden kaçabilir [1]. PAVM olgularının %5'ten azında malformasyon duvarında biriken kalsiyum nedeniyle radyoopaque izlenir. Genellikle lezyonla hilus arasında bir damar bağlantısı vardır [1,11,12]. Toraks BT, AVM değerlendirmesinde oldukça yararlıdır ancak vasküler orijinli tümörlerle karışabileceğinden AVM tanısı düşünülen olgularda dinamik BT önerilir. Dinamik BT ile akciğer grafisinde görülemeyen olası multipl, küçük AVM'lar da saptanabilir [19]. PAVM tanısında pulmoner anjiyografi kesin tanısal yöntemdir [4,12]. Digital Subtraction Anjiyografi (DSA) de bu hastalıkta değerli bir tanı yöntemidir [11]. Tanıda kullanılan diğer yöntemler, pulmoner sintigrafi, kontrast ekokardiyografi, radyonüklid anjiokardiyografi, kalp kateterizasyonu ve magnetik rezonans görüntülemesidir [4,11,12,19]. HHT'li hastaları tarama algoritmasında, akciğer grafisi ve kontrastlı ekokardiyografinin öncelikle yapılması, bu testler pozitif ise toraks bilgisayarlı tomografisinin eklenmesi önerilmektedir. HHT'li hastalarda AVM tarama algoritması Grafik 1'de gösterilmiştir. Ancak bu tanısal testlerin doğruluğu altın standart yöntem olan pulmoner anjiyografi ile karşılaştırılmamıştır. Toraks BT'sinin en az pulmoner anjiyografi kadar duyarlı ve özgün

olduğu ortaya konmuştur ve günümüzde PAVM tanısında altın standart olabileceği öne sürülmektedir. Ancak embolizasyon tedavisi planlanıyorsa, pulmoner anjiyografi yapılması önerilmektedir. Karşılaştırmalı bir çalışmada akciğer filmi ile birlikte kontrast ekokardiyografinin yaygın uygulanabilirliği, düşük maliyeti ve toraks BT'ye göre daha düşük oranda radyasyona maruziyeti nedeniyle iyi bir tarama testi olarak görüldüğü sonucuna varılmıştır [21]. Olgumuzda tanı akciğer grafisi, toraks BT bulguları ile konmuş olup, lezyonun boyutu nedeniyle öncelikle embolizasyon şansının tanınabilmesi için pulmoner anjiyografi de yapılmıştır.

PAVM tedavisinde; cerrahi, embolizasyon, küçük asemptomatik vakalarda düzenli takip önerilmektedir. Ancak asemptomatik bile olsalar besleyen damar çapı 3cm. den büyük olduğunda tedavi önerilmektedir. Konservatif tedavi ile hasta invaziv işlemlerden korunur fakat uzun dönemde komplikasyonların artma riski vardır. Hastalığın morbidite ve mortalitesi yüksek olduğundan cerrahi uygulanmalıdır [1,12]. Vasküler orijinli bir lezyon olduğundan, uygun cerrahi girişim wedge rezeksiyon ve lobektomidir. Olguların 1/3'ünde fistüller birden fazladır, bu yüzden preoperatif anjiyografi mutlaka yapılmalıdır [1,12,15]. Silikon balonlarla oklüzyon ve embolizasyon diğer tedavi seçenekleridir [8,20]. Özellikle "steel coil" ile PAVM'nun transkateter oklüzyonunun torakotomi ihtiyacını azalttığı öne sürülmektedir. Bu yöntemle sağ-sol şantın ve serebral komplikasyon riskinin de belirgin oranda azaldığı bildirilmektedir. Ancak, embolik obliterasyon sırasında küçük besleyici damarların bulunması güçtür ve açık kalabilen bu küçük damarlardan daha sonra rekanalizasyon gelişebilmektedir. Yine balonun geç dönemde sönmesiyle de rekanalizasyon oluşabilmektedir. Düşük insidanslı olsa da anjiyografik yerleştirme sırasında balon veya trombüsün özellikle geniş damarlarda obliterasyon oluşturmaması ve sistemik embolizasyona neden olarak ölümcül olabilmesi mümkündür. Bu nedenle ancak yaşlı, cerrahi riski yüksek, multipl lezyonları olanlar veya cerrahi reddeden hastalarda selektif radyografi eşliğinde embolik obliterasyon tercih edilmelidir [22,23].

Olgumuzda lezyonun soliter olması, sosyal güvence sorununun yanısıra embolizasyona uygun olmayacak şekilde geniş damarlar içermesi nedeniyle sağ torakotomi ve üst lob anteriordan parankim koruyucu wedge rezeksiyon uygulanarak PAVM çıkarıldı ve patolojisi AVM ile uyumlu geldi. Kendisi ve ailesi takibe alındı.

Hastalığın morbidite ve mortalitesi yüksek olduğundan, uzun süreli tekrarlayan burun kanamaları ve tipik dil-dudak ve cilt telanjiektazileri olan hastalarda tanının akla getirilmesi, bu yönde tetkik edilmesi ve PAVM saptanan olgularda PAVM'a yönelik tedavi yöntemlerinden birinin seçilmesi önerilir.

KAYNAKLAR

1. Goodenberger DM. Pulmonary arteriovenous malformations. In: Fishman AP (ed). Pulmonary disease and disorders. 3rd ed. New York: Mc Graw Hill.1998:1375-85.
2. Brink JA. Telangiectasis of the lungs with two cases reports of the HHT with cyanosis. Quarterly Journal of Medicine. 1950;75:239-47.
3. Hashimoto K, Pritzker MS. HHT as electron microscopic study. Oral Surg. 1972;345:751-68.
4. Love BB, Biller J, Landan SK et al. Diagnosis of pulmonary computed tomography in ROW Syndrome with cerebral ischemia. A case report. Angiology, 1992;43:522-8.
5. Shuman M. Hemorrhagic disorders: Abnormalities of platelet and vascular functions. In: Wyngaerden JB, Smith LH, Bennet JC, eds. Cecil textbook of medicine. Philadelphia, London, Toronto: WB Saunders Company 1988;908.
6. Sureda A, Cesar J, Garcia Frade LJ et al. HHT: Analysis of platelet aggregation and fibrinolytic system in seven patients. Acta Haematol 1991;85:119-23.
7. Lincoln MJ, Shigeoka JW. Pulmonary telangiectasis without hypoxemia Chest 1988;93:1097-8.
8. Sabba C, Pasculli G, Cirulli A et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber disease). Minerva Cardioangiol, 2002;50:221-38.
9. Seaton A, Seaton D, Leitch AA. Craflon and douglasis respiratory diseases. Oxford-London:Edinburg-Blackwell Scientific Publicinans. 1989: 991-3.
10. Luisetti M. Genetics. In: Grassi C.(ed) Pulmonary Diseases. Mc Grawhill-Clinical Medicine series ed.London: Mc Grawhill,1999: 57-9.
11. Luce JM. Vasculitis primary PHT and AVF. In: Medicine. Philadelphia:WB Saunders Company 1988; 1347-52.
12. Conar MB, Cyrus S, David DN. Pulmonary AVM: A critical update. Am Rev Respir Dis. 1986;134:334-9.
13. Beyer R, Radke J. Deterioration of pulmonary gas exchange caused by PPEP in a pulmonary vascular shunt (ROW Syndrome). Anaesth 1991;40:180-3.
14. Chan P. Antibiotic prophylaxis for patient with HHT. J Am Acad Dermatol 1992;1:232-3.
15. Braun J, Kalsir D, Liebig S et al. Lung resection in AVF. Pneumologie 1990;44:511-2.
16. Thompson RI, Cattares SM, Boirnes J. Recurrent brain abscesses. Chest 1977;72:654-5.
17. Allan WS, Whpitfield MJ, Clarke AR et al. Pulmonary AVM in the newborn: A familial care. Pediatr Cardio 1993;14:58-61.
18. Sukkarieh F, Brasseur P. Pulmonary and hepatic arteriovenous malformations in a case of Rendu-Osler disease. J Radiol 2003; 84:405-8.
19. Fraser RS, Müller NL, Colman N, Pare PD. Developmental anomalies affecting the pulmonary vessels. In: Fraser and Pare's diagnosis of diseases of the chest. 4th ed.vol.1.Philadelphia:W.B. Saunders Company, 1999:637-75.
20. White RI.PAVM:How do we diagnose them and why is it important to do so?Radiology 1992;182:633-5.
21. Cottin V, Plauchu H, Bayle JY et al. Pulmonary arteriovenous malformations in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. AM J Respir Crit Care Med 2004;169:994-1000.
22. Terry PB, White RI, Klerriens JR.Pulmonary AVM.N Eng J Med 1983;308:1197-201.
23. Puskas JD, Allen MS, Moncure AC et al. Pulmonary arteriovenous malformations:Therapeutic options. Ann Thorac Surg 1993; 56:253-8.