DOI:10.55095/CesRadiol2026/020 Ces Radiol 2026; 80(2): 97–108

přehledový článek

Hereditární hemoragická teleangiektázie: radiologie jako klíčový obor screeningu a efektivní péče

Hereditary hemorrhagic telangiectasia: radiology as a key discipline in screening and effective care

Jana Urbánková Rathouská[1, 2], Jan Raupach[2], Markéta Gančarčíková[3], Vladimír Koblížek[4], Pavel Žák[5], Ladislav Douda[6], Zdeněk Knížek[7, 8], Viktor Chrobok[9], Karel Mědílek[10], Libor Šimůnek[11], Mária Šenkeříková[12], Miroslav Lojík[2], Vendelín Chovanec[2], Ondřej Renc[2], Pavel Ryška[2], Antonín Krajina[2]

[1]Katedra biologických a lékařských věd, Farmaceutická fakulta UK, Hradec Králové

[2]Radiologická klinika, Lékařská fakulta UK a Fakultní nemocnice Hradec Králové

[3]Ústav klinické biochemie a diagnostiky, Lékařská fakulta UK a Fakultní nemocnice Hradec Králové

[4]Plicní klinika, Lékařská fakulta UK a Fakultní nemocnice Hradec Králové

[5]IV. interní hematologická klinika, Lékařská fakulta UK a Fakultní nemocnice Hradec Králové

[6]II. interní gastroenterologická klinika, Lékařská fakulta UK a Fakultní nemocnice Hradec Králové

[7]Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku, Nemocnice Pardubického kraje – Pardubická nemocnice

[8]Fakulta zdravotnických studií, Univerzita Pardubice

[9]Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku, Lékařská fakulta UK a Fakultní nemocnice Hradec Králové

[10]I. interní kardioangiologická klinika, Lékařská fakulta UK a Fakultní nemocnice Hradec Králové

[11]Neurologická klinika, Lékařská fakulta UK a Fakultní nemocnice Hradec Králové

[12]Oddělení lékařské genetiky, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Přijato: 17. 3. 2026

Korespondenční adresa:

PharmDr. Jana Urbánková Rathouská, Ph.D.
Katedra biologických a lékařských věd
Výukové a výzkumné centrum FaF UK
Zborovská 2089, 500 03 Hradec Králové
e-mail: jana.rathouska@faf.cuni.cz

Práce vznikla za podpory projektu MZ ČR – RVO (FNHK, 00179906).

Konflikt zájmů: žádný.

Hlavní stanovisko práce

Přehledový článek shrnuje klinické projevy, diagnostická kritéria, cévní komplikace, možnosti screeningu a principy multidisciplinárního managementu péče o pacienty s hereditární hemoragickou teleangiektázií s důrazem na význam včasné diagnostiky a prevence závažných komplikací.

SOUHRN

Urbánková Rathouská J, Raupach J, Gančarčíková M, Koblížek V, Žák P, Douda L, Knížek Z, Chrobok V, Mědílek K, Šimůnek L, Šenkeříková M, Lojík M, Chovanec V, Renc O, Ryška P, Krajina A. Hereditární hemoragická teleangiektázie: radiologie jako klíčový obor screeningu a efektivní péče

Hereditární hemoragická teleangiektázie (HHT, Rendu-Osler-Weberova nemoc) je autozomálně dominantní dědičné onemocnění s prevalencí přibližně 1 : 5000 až 1 : 8000. Podkladem one-

Major statement

This review article summarizes the clinical manifestations, diagnostic criteria, vascular complications, screening strategies, and principles of multidisciplinary care in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia, emphasizing the importance of early diagnosis and prevention of serious complications.

SUMMARY

Urbánková Rathouská J, Raupach J, Gančarčíková M, Koblížek V, Žák P, Douda L, Knížek Z, Chrobok V, Mědílek K, Šimůnek L, Šenkeříková M, Lojík M, Chovanec V, Renc O, Ryška P, Krajina A. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: radiology as a key discipline in screening and effective care

Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT, Rendu-Osler-Weber disease) is an autosomal dominant inherited disorder with an estimated prevalence of approximately 1:5,000–1:8,000.

mocnění je narušení genů kódujících proteiny signalizace TGF-β/BMP-9, která za fyziologických podmínek zajišťuje stabilitu cév a rovnováhu v proliferaci endotelových buněk. Její porucha vede k endotelové dysfunkci, abnormálnímu vývoji cév a rozvoji cévních malformací, případně vzniku křehkých cév náchylných k ruptuře. Pro onemocnění je také charakteristická tvorba nestabilních krevních sraženin a zvýšená predispozice k žilním i arteriálním tromboembolickým příhodám, zejména v souvislosti s arteriovenózními zkraty umožňujícími paradoxní embolizaci.

Nejčastějším projevem HHT jsou spontánní a rekurentní epistaxe, které se vyskytují u více než 95 % nemocných. U více než 90 % nemocných jsou přítomné kožní a slizniční teleangiektázie. Dalšími projevy cévních patologií jsou arteriovenózní malformace (zejména plicní, jaterní a mozkové). Genetické testování je doporučováno u jedinců, kteří kompletně nesplňují diagnostická kritéria, obvykle se jedná o postižení genů *ENG*, *ACVRL1*, *SMAD4*, *GDF2* nebo *RASA1*. Úskalím onemocnění je relativní variabilita klinických projevů, a to i mezi členy jedné rodiny se stejným genetickým podkladem onemocnění. Včasná diagnostika je přitom zcela klíčová pro nasměrování dalšího screeningu v prevenci komplikací.

Prevence komplikací i léčba HHT jsou složité, často zaměřené na konkrétní klinické projevy nemoci, především důslednou léčbu anemie a deficitu železa při hemoragiích. V mnoha případech se opírá o systémovou antifibrinolytickou a antiangiogenní terapii. Volbou jsou také endoskopické ablativní terapie, techniky embolizace nebo chirurgické přístupy. V managementu péče o pacienty je klíčová interdisciplinarita. Radiologové plní zásadní úlohu v diagnostice i terapii HHT.

Klíčová slova: hereditární hemoragická teleangiektázie, arteriovenózní malformace, tromboembolické komplikace, hemoragie a anemie, multidisciplinární přístup.

The disease results from disruption of genes encoding proteins of TGF-β/BMP-9 signaling pathway, which under physiological conditions ensures vascular stability and balanced proliferation of endothelial cells. Impairment of this pathway results in endothelial dysfunction, abnormal vascular development, and the formation of vascular malformations, as well as the development of fragile vessels prone to rupture. The disease is further characterized by the formation of unstable thrombi and an increased susceptibility to both venous and arterial thromboembolic events, particularly in the context of arteriovenous shunts facilitating paradoxical embolism.

The most common clinical manifestation of HHT is spontaneous and recurrent epistaxis, occurring in more than 95% of affected individuals. Cutaneous and mucosal telangiectasias are present in over 90% of patients. Other vascular manifestations include arteriovenous malformations (particularly involving the lungs, liver, and brain). Genetic testing is recommended in individuals who do not fully meet the diagnostic criteria, typically involving the *ENG*, *ACVRL1*, *SMAD4*, *GDF2*, or *RASA1* genes. A major challenge of HHT is the considerable phenotypic variability, even among family members sharing the same genetic background. Early diagnosis is crucial for guiding appropriate screening strategies and preventing disease-related complications.

Prevention of complications and treatment of HHT are complex and often tailored to specific clinical manifestations, with particular emphasis on the treatment of anemia and iron deficiency resulting from chronic hemorrhage. In many cases, therapy relies on systemic antifibrinolytic and antiangiogenic agents. Additional treatment options include endoscopic ablative procedures, embolization techniques, and surgical interventions. An interdisciplinary approach is essential for optimal patient care. Radiologists play a key role in the diagnosis and treatment of HHT.

Key words: hereditary hemorrhagic telangiectasia, arteriovenous malformations, thromboembolic complications, hemorrhage and anemia, multidisciplinary approach.

ÚVOD

Hereditární hemoragická teleangiektázie (HHT), známá také jako Rendu-Osler-Weberova nemoc, je autozomálně dominantní dědičné onemocnění s prevalencí 1 : 5000 až 1 : 8000 dle geografického rozložení. Podkladem HHT jsou patogenní varianty v genech kódujících proteiny zapojené do signální dráhy transformujícího růstového faktoru β (TGF-β), resp. kostního morfogenetického proteinu (BMP), která je klíčová pro komunikaci buněk cévní stěny a především pro funkci endotelových buněk (1). Cévní dysplazie u HHT je tedy **komplexním onemocněním**, jehož základem je narušená signalizace TGF-β/BMP-9, která za fyziologických okolností zajišťuje stabilitu cév a rovnováhu v proliferaci endotelových buněk. Její porucha vede k **endotelové dysfunkci**, **abnormálnímu vývoji cév a rozvoji cévních malformací**, případně **vzniku křehkých cév náchylných k ruptuře**. Významnou roli v tomto procesu hraje také **vaskulární endotelový růstový faktor (VEGF)**, jehož účinky nejsou dostatečně vyvažovány (2, 3). Rozvinutá endotelová dysfunkce rovněž ovlivňuje komunikaci endotelových buněk s dalšími buňkami cévní stěny i s buňkami a elementy v cirkulaci. To může vést **k cévní remodelaci** a rozvoji plicní arteriální hypertenze (4), **zhoršenému hojení tkání** z důvodu narušené

imunitní odpovědi (5), **tvorbě nestabilních krevních sraženin** (6) a zvýšené predispozici k **žilním i arteriálním tromboembolickým příhodám** (1).

Z pohledu genetiky, přibližně **90 % případů tvoří varianty onemocnění HHT1 a HHT2**. HHT1 je spojeno s kauzální heterozygotní variantou v genu *ENG* kódujícím endoglin jako koreceptor signální dráhy TGF-β (TGF-β receptor III), HHT2 pak s genem *ACVRL1* kódujícím receptor pro kostní morfogenetický protein ALK-1 (activin receptor-like kinase 1). Asi 10 % případů tvoří aberace, které postihují další geny kódující složky signální dráhy BMP-9/ALK-1, jako jsou například *SMAD4* (dříve *MADH4*, protein SMAD4), *GDF2* (protein BMP-9) a *RASA1* (protein p120-RasGAP). Mutací je postižena vždy jedna alela příslušného genu, zatímco druhá zůstává intaktní. V případě postižení jednoho z rodičů tedy onemocnění **přechází na potomky s 50% rizikem**, a to bez ohledu na pohlaví dítěte (7).

PROJEVY HHT A DIAGNOSTICKÁ KRITÉRIA

Nejčastějším projevem HHT jsou **spontánní a rekurentní epistaxe**. Ty se v průběhu života vyskytnou u více než 95 % nemocných, u většiny z nich již v období adolescence. Druhým nejčastějším projevem, jenž se vyskytuje u více než 90 % nemocných, jsou **kožní a slizniční teleangiektázie**, tedy trvale dilatované postkapilární venuly. Ty se naopak v dětství prakticky nevyskytují a typicky se rozvíjejí s věkem, především na obličeji, rukou a na sliznici ústní dutiny. Dalšími projevy cévních patologií jsou **plicní arteriovenózní malformace** (AVM) přítomné u minimálně 50 % pacientů, **jaterní AVM** (až 70 % pacientů), **gastrointestinální teleangiektázie** (až 90 % pacientů), **cerebrální AVM** (~ 10 % pacientů) a minoritně také **spinální AVM** (< 2 % pacientů) (8, 9).

Diagnostickými kritérii pro HHT jsou tzv. **Curaçao kritéria**, která byla sestavena již v roce 1999 a jsou dosud platná. Kritéria jsou čtyři:

1. projevy spontánních a rekurentních epistaxí
2. mukokutánní teleangiektázie
3. přítomnost viscerálních AVM (plicní, jaterní, mozkové nebo spinální)
4. příbuzný prvního stupně s HHT

1 Teleangiektázie na rtech, prstech ruky a sliznici jazyka
Telangiectasias on the lips, fingers, and the mucosa of the tongue

Při splnění tří a více kritérií je diagnóza jistá, při splnění dvou je pravděpodobná, při splnění méně než dvou je nepravděpodobná (10). **Genetické testování** je rovněž doporučováno, a to u jedinců s podezřením na HHT, kteří kompletně nesplňují kritéria, a u dětí jedinců s již prokázanou diagnózou HHT. Včasná diagnostika je zcela klíčová pro nasměrování dalšího screeningu v prevenci komplikací a má významnou přidanou hodnotu v managementu péče (1).

Úskalím onemocnění HHT je především relativní **variabilita klinických projevů**, a to i **mezi členy jedné rodiny** se stejným genetickým podkladem onemocnění. V této souvislosti se často hovoří o tzv. teorii druhého úderu (second hit), kdy pod vlivem environmentálních či epigenetických faktorů a náhodných jevů (např. zánět, cévní poškození, hypoxie či somatická mutace původně intaktní alely) dochází k rozvoji cévních lézí v lokalitách typických pro daného jedince. Tato skutečnost může významně komplikovat diagnostiku a screening rodinných příslušníků a zároveň podtrhuje individualizovaný management péče o tyto pacienty (11, 12).

CÉVNÍ ABNORMALITY U HHT A JEJICH KOMPLIKACE

Kožní a slizniční teleangiektázie

Jak bylo naznačeno, kožní a slizniční teleangiektázie jsou prominentní zejména na **mechanicky namáhaných částech těla** (dlaně rukou, kožní záhyby kolem nehtů, rty) a na **kůži zvýšeně vystavené UV záření**, především na obličeji (nejčastěji na tvářích a ušních boltcích), což dobře koreluje s výše zmíněnou „second hit" teorií. Dále se mohou vyskytnout **v ústech na jazyku a bukální sliznici** (obr. 1, 2) a také na **sliznici gastrointestinálního traktu a nosní dutiny**. S výjimkou gastrointestinálních lze teleangiektázie snadno identifikovat jednoduchým vizuálním/klinickým vyšetřením. Kožní léze jsou většinou asymptomatické (zpravidla kosmetického charakteru), riziko krvácení se odvíjí od jejich velikosti, počtu a lokalizace (13, 14).

2 Klinicky významné krvácení z jazyka při slizničních teleangiektáziích
Clinically significant tongue bleeding caused by mucosal telangiectasias

3 **Jednoduchá plicní AVM s přívodnou tepnou a jednou odvodnou plicní žilou na periferii v levém dolním plicním laloku**
Simple pulmonary AVM with a single feeding artery and a single draining pulmonary vein, located in the periphery of the left lower lobe

Epistaxe

Jedná se o **dominantní projev onemocnění HHT**. Přibližně u 90 % pacientů se krvácení z nosu projeví do 21. roku života (15). Přestože se epistaxe svou frekvencí a intenzitou liší nejen mezi nemocnými, ale rovněž u konkrétního jedince v průběhu života, mají specifický charakter. Nejsou pro ně zcela známé spouštěcí faktory a nejsou příliš vázané na změny tlakových poměrů v těle. Svým charakterem a nepředvídatelností mohou mít **zásadní dopad na osobní, pracovní i sociální život pacienta** (16, 17). Vezmeme-li v úvahu fyziologické funkce nosní sliznice, jako jsou ohřívání, očištění a zvlhčení vdechovaného vzduchu, nepřekvapí, že vysušování sliznice vede k větší náchylnosti teleangiektázií k ruptuře a krvácení. **Deficit železa a rozvoj sideropenické anemie** jsou pak nejčastější komplikací závažných epistaxí (1).

Gastrointestinální krvácení

Prevalence gastrointestinálních teleangiektázií je u pacientů s HHT až 90 %, hemoragie jako jejich komplikace se však vyskytují pouze u 13–30 % z nich, typicky mezi 4. a 5. dekádou života. Gastrointestinální **krvácení je obvykle chronické, asymptomatické, intermitentní, často okultní a nerozpoznané**. Přestože k deficitu železa a anemii vedou méně obvykle než epistaxe, často jsou významné gastrointestinální hemoragie diagnostikovány právě při odhalení **disproporce mezi závažností epistaxí a hladinami hemoglobinu** (18–20).

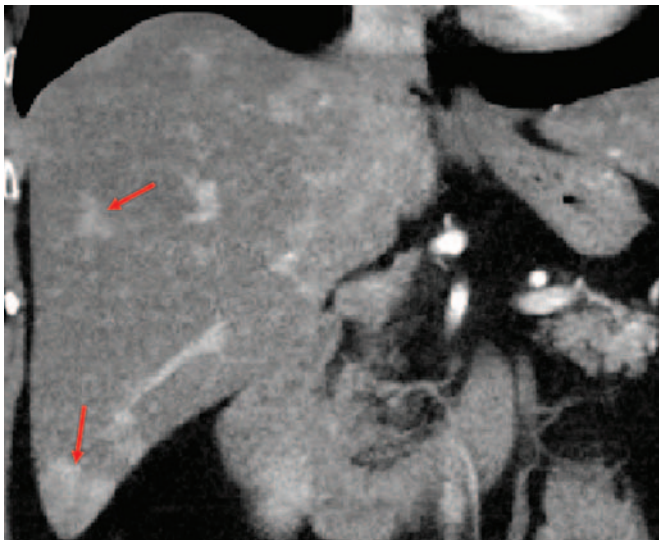
Plicní arteriovenózní malformace

Plicní AVM dle některých zdrojů postihují dokonce 80–95 % pacientů s HHT (21) a jsou **častější u varianty HHT1** (22). Jedná se o struktury vytvářející anatomický pravo-levý zkrat mezi plicními arteriemi a vénami, které způsobují celou řadu komplikací. Typicky jsou **detekovatelné již *in utero*, vyvíjejí se během adolescence a vykazují jen pomalý růst během dospělosti** (23). Plicní AVM jsou nejčastěji lokalizované v dolních plicních lalocích a svou morfologií se dělí na jednoduché (obr. 3), komplexní a difuzní. Kromě hypoxemie zřídka vedou k respirační symptomatologii (24, 25). Významné části pacientů však z důvodu paradoxní (mikro)embolizace způsobují celou řadu **neurologických projevů, včetně migrény, tranzitorní ischemické ataky, ischemické cévní mozkové příhody (CMP) či mozkového abscesu**. V krajním případě je ischemická CMP embolického původu vůbec prvním příznakem, jenž lékaře po sérii doplňujících vyšetření dovede k plicním AVM, potažmo k diagnóze HHT (1, 26).

Zvláštní pozornost zasluhuje zvýšený výskyt **migrény u pacientů s HHT**, který je spojován právě s plicními AVM (26). Hypotéz vysvětlujících tuto spojitost je více, kromě **paradoxní mikroembolizace** zmíněné výše bývá diskutována i hypotéza založená na existenci **vazoaktivních látek**, které jsou metabolizovány

4a

4b



4 **CT angiografie difuzních jaterních arterioportálních zkratů; v arteriální fázi hyperdenzní okrsky (šipky) jaterní tkáně s časným barvením portálního systému**
CT angiography of diffuse hepatic arterioportal shunts; in the arterial phase, hyperdense areas (arrows) of the hepatic parenchyma with early opacification of the portal venous system

a odstraňovány v plicní mikrocirkulaci. Plicní AVM je zkratem, který umožňuje těmto látkám obejít plicní mikrocirkulaci, vstoupit do mozkových tepen a spustit záchvat migrény (27).

Jaterní cévní malformace

Jaterní AVM u HHT s udávanou prevalencí 41–78 % (28) postihují **především jedince s variantou HHT2**. Jaterní malformace se rozvíjejí s věkem, symptomy se manifestují přibližně okolo 50. roku života a jsou 4,5krát častější u žen (29). Malformace **zasahují jaterní tkáň difuzně** a mají variabilní charakter od malých teleangiektázií po velké AVM (obr. 4). Kombinace fibrózy v okolí cévních abnormalit, nodulární regenerativní hyperplazie a portální hypertenze může vést k chybné diagnóze jaterní cirhózy. Existují tři hlavní typy jaterních zkratů při HHT, které se mohou vyskytnout současně: 1. arteriovenózní zkrat (a. hepatica – v. hepatica), 2. arterioportální zkrat (a. hepatica – v. portae) a 3. porto-systémový zkrat (v. portae – v. hepatica). Ty mohou vést k celému **spektru projevů od srdečního selhání s vysokým výdejem či portální hypertenze, přes encefalopatii, až po biliární či mezenteriální ischemii** (1). U některých pacientů s porto-systémovými jaterními zkraty a sideropenickou anemií se mohou objevit také neurologické projevy z důvodu ukládání manganových deposit v oblasti bazálních ganglií (30).

Mozkové cévní malformace

Přestože se číselné údaje studií na téma cerebrálních AVM značně liší, některé z nich udávají přítomnost těchto malformací až u 20 % pacientů, především u jedinců s HHT1. Tyto malformace jsou ve většině případů **přítomné již po narození nebo v dětství**. Bývají často vícečetné a velmi malé (většinou < 1 cm), lokalizované nejčastěji v supratentoriálních povrchových kompartmentech (31–33). Přibližně 50 % těchto malformací je asymptomatických. Nejzávažnější klinická manifestace vzniká v důsledku intracerebrálního krvácení. Zvýšené riziko krvácení je spojeno především s většími lézemi, přítomností arteriálních aneurysmat a lokalizací v hlubokých strukturách mozku, spíše než s vysokým průtokem. Je však třeba poznamenat, že **riziko hemoragických komplikací** je, v porovnání s rizikem u pacientů s cerebrálními malformacemi jiných etiologií, **relativně nízké**. Přesto mohou být tyto komplikace potenciálně devastující (32, 34). Nekrvácející mozkové AVM se mohou projevit **bolestí hlavy** nebo **epileptickými záchvaty**. U některých pacientů může dojít k rozvoji **ložiskového neurologického deficitu**, aniž by AVM zakrvácela, a to na podkladě syndromu cévního „steal" fenoménu (odčerpávání perfuze z okolní mozkové tkáně) nebo „mass" efektu (útlaku okolní mozkové tkáně) (35).

SCREENING A DIAGNOSTIKA CÉVNÍCH LÉZÍ U PACIENTŮ S HHT

Jedinci s podezřením na HHT jsou obvykle odesláni k diagnostice na základě přítomnosti jednoho nebo více z následujících projevů: anemie, chronické epistaxe nebo gastrointestinální krvácení, mukokutánní teleangiektázie, ischemická cévní mozková příhoda nebo mozkový absces z důvodu pravo-levého zkratu při plicních AVM, srdeční selhání s vysokým výdejem při jaterních AVM, případně cerebrální krvácení (1). Přesto **zůstává v populaci řada jedinců nediagnostikovaných** a je patrné, že se často **nedaří zachytit onemocnění před rozvojem komplikací**. To podtrhuje význam osvěty o této problematice mezi odborníky z různých specializací.

Gastrointestinální teleangiektázie

Rutinní screening gastrointestinálních teleangiektázií není ani odůvodněný ani doporučovaný, stejně jako léčba asymptomatických lézí. Výjimkou je již zmíněná disproporce mezi hladinami hemoglobinu a frekvencí epistaxí u pacienta. V takovém případě se volí metoda **ezofagogastroduodenoskopie (EGD)**. **Kapslovou endoskopii** lze zvolit pro zmapování tenkostřevního postižení, včetně zhodnocení rizikového profilu slizničních střevních lézí (19). Teleangiektázie se nejčastěji vyskytují v **horních částech trávicího traktu** (žaludek, duodenum, orální jejunum) a jsou typicky **multifokální** (36), jejich prevalence v tlustém střevě je naopak velmi nízká (18). Při vyšetřování pacienta s gastrointestinálním krvácením je rovněž důležité mít na paměti, že test na okultní krvácení ve stolici je nespecifický a může být falešně pozitivní v důsledku spolknuté krve při epistaxi (např. ve spánku) (37).

Plicní arteriovenózní malformace

Plicní AVM bývají **nezřídka diagnostikovány zcela náhodně** zobrazovacími metodami hrudníku z důvodu jiných vyšetření. Jak již bylo zmíněno, tyto **malformace obvykle nevedou k respiračním symptomům**. Mezi první příznaky vedoucí k cílenému screeningu plicních AVM proto bohužel patří preventabilní stavy – jako například mozkový absces nebo ischemická CMP (1). **Screening plicních AVM** je proto nutný u **všech pacientů s HHT, bez ohledu na symptomatologii**. Důsledná diagnostika plicních AVM je rovněž řazena mezi pět ukazatelů správné praxe v péči o pacienty s HHT sestavených Evropskou referenční sítí pro vzácná cévní onemocnění (VASCERN). Mezi tyto ukazatele je rovněž řazena řádná edukace pacienta pro užití **antibiotické profylaxe** u všech zubních, endoskopických, chirurgických a dalších zákroků, které při kontaktu s kožním či slizničním mikrobiomem mohou vést k přechodné bakteriemii. U jedinců s plicními AVM je odstranění (filtrace) přechodné bakteremie plicním krevním oběhem omezená, což zvyšuje riziko závažných komplikací (38).

Pro screening plicních AVM bývá volbou **CT angiografie**. V centrech komplexní péče o pacienty s HHT se iniciálně volí **transtorakální kontrastní echokardiografie (TTCE)**, které je o CT hrudníku doplněno až v případě pozitivity TTCE. Metoda TTCE sice přímo nezobrazí plicní zkraty, její negativní výsledek však může spolehlivě vyloučit léčitelné malformace a snížit frekvenci radiační zátěže u pacienta (1). V případě **dětí a adolescentů je volbou pouze hodnocení saturace pulzní oxymetrií a rentgen hrudníku (každých 3–5 let)**, který je schopen odhalit zejména rizikové malformace (31). Tento postup se na první pohled jeví jako paradoxní, vezmeme-li v úvahu, že většina plicních AVM je přítomna již v dětství a rozvíjí se během adolescence, a naopak v dospělosti již žádné *de novo* malformace nevznikají a růst stávajících je velmi pomalý (39, 40). Panel expertů však tento postup obhajuje z důvodu velmi nízkého rizika neurologických komplikací u asymptomatických dětí a právě růstem malformací v průběhu dospívání, které

zvyšuje četnost rekanalizací po provedení embolizace (1, 41).

Jaterní cévní malformace

Stejně jako v případě plicních AVM je i **diagnóza jaterních AVM často náhodným zjištěním**, mnohdy se odvíjí od rozpoznání sekundárních klinických příznaků, jako jsou srdeční selhání, biliární postižení nebo portální hypertenze u pacientů se známou HHT, což vede k dalšímu diagnostickému šetření (28). **Screening** jaterních AVM je proto doporučován **všem suspektním i diagnostikovaným pacientům s HHT, včetně asymptomatických**. Metodou volby je **dopplerovská sonografie**, která je efektivní a neinvazivní. Doplňující vyšetření zahrnují **testy jaterních funkcí a měření NT-proBNP** (N-terminální fragment prohormonu proBNP), který případně může odhalit počínající srdeční selhání při hemodynamických změnách způsobených malformacemi. V závislosti na rozsahu zasažené jaterní tkáně a závažnosti oběhových změn lze také přistoupit k **doplňujícím vyšetřením v podobě kontrastní CT, magnetické rezonance, katetrizační angiografie, srdeční katetrizace** a dalších. Pro diagnostiku jaterních malformací u HHT je však **zásadně nedoporučovaná jaterní biopsie**, zejména z důvodu rizika krvácení (1, 31).

Mozkové cévní malformace

Odhalení mozkových AVM bývá často náhodné, při vyšetření neurologických stavů jiných etiologií. Charakteristika a lokalizace mozkových malformací je přitom zásadní pro predikci rizika u daného pacienta. Stran charakteru malformací je třeba mít na paměti, že **většina mozkových lézí u HHT odpovídá malým kapilárním nebo nízkoprůtokovým malformacím, které mají relativně benigní průběh a nízké riziko ruptury**. Naopak větší nebo hluboko uložené léze, které jsou podstatně méně časté, mohou vykazovat vyšší průtok a složitější angioarchitekturu a představovat riziko vysoké (32, 42). Metody **cílené diagnostiky jsou konvenční zobrazovací techniky (CT a/nebo MR)**, přičemž druhá zmíněná technika je považována za citlivější ve smyslu detekce malých cévních malformací a odhalení případných prodělaných krvácivých epizod v CNS. Potenciálně rizikové mozkové malformace by měly být v ideálním případě potvrzeny digitální subtrakční angiografií, která představuje referenční metodu v případě terapeutického rozhodování (1).

Je třeba připustit, že **rutinní screening mozkových AVM je stále součástí diskusí**. Někteří odborníci poukazují na možné devastující následky mozkových hemoragií (invalidita či úmrtí), zejména u dětí, kterým by se dalo potenciálně zabránit (43). Jiní specialisté naopak obhajují relativně **nízké riziko ruptury mozkových AVM (asi 1 %)** a omezené možnosti léčebného zásahu u řady z těchto malformací, proto rutinní screening asymptomatických jedinců v zásadě nedoporučují (44, 45).

MANAGEMENT PÉČE O PACIENTY S HHT

Péče o pacienty s HHT se řídí **mezinárodními doporučeními** (31). Stejně jako je pestrý celkový obraz HHT, lze takto označit i management její terapie. **Léčba HHT je složitá**, často zaměřená na konkrétní klinické projevy nemoci, především důslednou léčbu anemie a deficitu železa při hemoragiích. Někteří pacienti se při masivních krevních ztrátách stávají závislými na opakovaných transfuzích. V mnoha případech se léčba HHT opírá o systémovou antifibrinolytickou a antiangiogenní terapii. Volbou jsou také endoskopické ablativní terapie (koagulační terapie či skleroterapie), techniky embolizace nebo chirurgické přístupy. **V managementu péče o pacienty je klíčová interdisciplinarita.**

Léčba anemie

Z důvodu krevních ztrát při častém a/nebo intenzivním krvácení je **prevalence deficitu železa s/nebo bez anemie u HHT přibližně 50 %**. Řada pacientů se proto potýká s projevy únavy, slabosti, ale také neurokognitivními poruchami, které mohou významně ovlivňovat kvalitu jejich života. Rutinním postupem v péči by tak mělo být průběžné **sledování hladin hemoglobinu, ferritinu a saturace transferinu** (1, 31). Léčba deficitu železa a případná **hemosubstituce** při závažných krevních ztrátách jsou pro pacienty zcela zásadní a analýzy zdravotních pojišťovacích nároků jednoznačně potvrzují, že anemie je klíčovým faktorem morbidit a ekonomické zátěže v HHT (46). Samotná anemie však pro pacienta s HHT představuje ještě další rizika. Z důvodu zvýšených hladin některých koagulačních faktorů při deficitu železa se tento stav může podílet na zvýšeném **riziku hluboké žilní trombózy a/nebo plicní embolie** (47, 48) a rovněž zvýšeném **riziku rozvoje ischemické CMP při plicních AVM** (49).

Systémová farmakoterapie

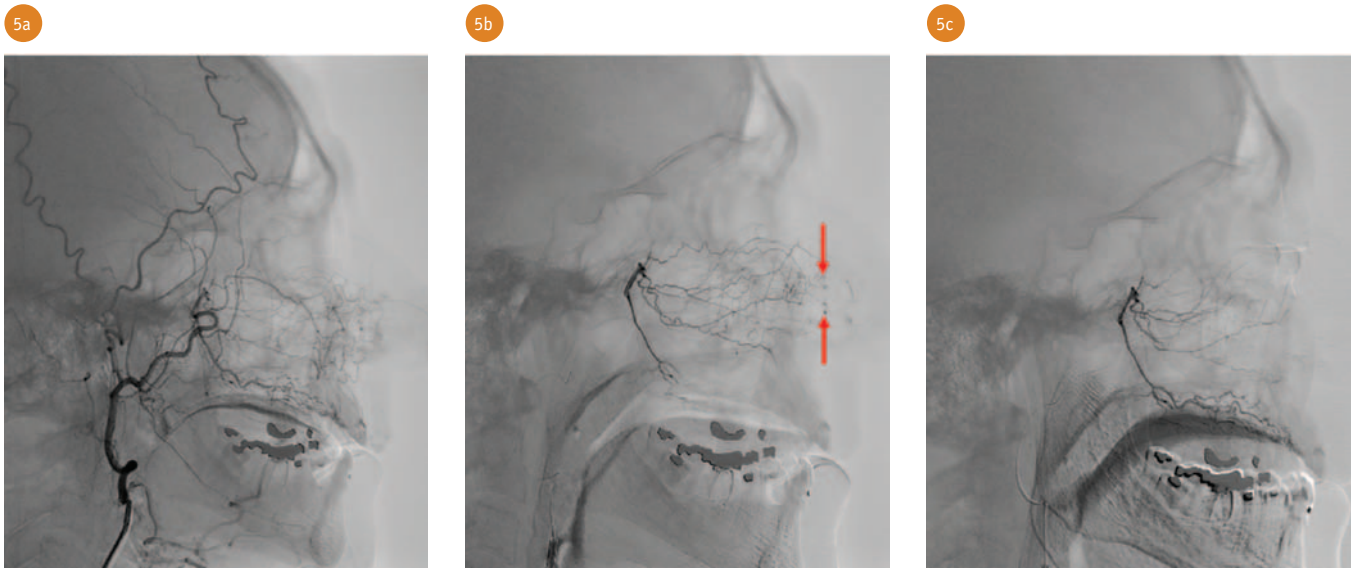
V managementu péče o pacienta s HHT je farmakoterapie esenciální složkou. Zejména v léčbě epistaxe se u pacientů, kteří nereagují na terapii zvlhčujícími prostředky, s výhodou volí terapie **antifibrinolytiky** (kyselina tranexamová, kyselina aminokapronová). Ta bývá dokonce preferovanou volbou ještě před nasazením ablativních technik. Tuto formu léčby lze rovněž zvážit u méně závažného gastrointestinálního krvácení (31).

S ohledem na výše zmíněné mechanismy zapojené do rozvoje cévní dysplazie u HHT nepřekvapí, že se systémová léčba rovněž opírá o řadu antiangiogenních léčiv, z nichž dominantní postavení má **bevacizumab**. Ten je využíván zejména při refrakterních epistaxích či gastrointestinálním krvácení u transfuze-dependentních pacientů. Jedná se o monoklonální protilátku, která svým působením vyvazuje cirkulující VEGF a tím omezuje jeho poškozující působení. Klinická data jasně dokládají, že bevacizumab je schopen zmírňovat závažnost epistaxí, snižovat potřebu transfuzí, snižovat kardiální index a zvyšovat hladiny hemoglobinu a kvalitu života pacientů (50, 51). V možnostech **antiangiogenní terapie** dále figurují molekuly z řad tyrosinkinázových inhibitorů (pazopanib, nintedanib), imidových imunomodulačních látek (thalidomid, pomalidomid), případně kalcineurinových inhibitorů (takrolimus). Jejich efekt v terapii HHT je součástí kontinuálního výzkumu a do budoucna se jeví jako slibný (52, 53).

INTERVENČNÍ LÉČBA TELEANGIEKTÁZIÍ

Epistaxe

U pacientů s HHT vyžaduje management epistaxe **odlišný přístup než standardní léčba nosního krvácení**. ORL lékař



5 **Transarteriální embolizace epistaxe u HHT:** (a) neselektivní angiografie a. maxillaris 5F katétrem; (b) selektivní angiografie distální a. maxillaris v úrovni a. sphenopalatina s mnohočetnými slizničními lézemi (šipky); (c) kontrolní angiografie po embolizaci PVA částicemi 300 mikronů prokazuje absenci cévních lézí

Transarterial embolization for epistaxis in HHT: (a) nonselective angiography of the maxillary artery using a 5F catheter; (b) selective angiography of the distal maxillary artery at the level of the sphenopalatine artery demonstrating multiple mucosal lesions (arrows); (c) follow-up angiography after embolization with 300-μm PVA particles demonstrates the absence of vascular lesions

si při podezření na HHT musí být vědom následujících skutečností, aby byl schopen zajistit časný záchyt a následnou kvalitní péči:

1. krvácení probíhá z teleangiektázií
2. krvácení se objevuje spontánně
3. krvácení probíhá v různé tíži – od minimálně obtěžujícího až po život ohrožující (54)

Ošetření je nutné provést co nejšetrnější, **ideálně bezkontaktní metodou**, neboť jakákoliv traumatizace sliznice vede ke stimulaci neoangiogeneze a zmnožení teleangiektázií s následným zhoršením epistaxe; nezanedbatelné je i riziko perforace přepážky, rovněž zhoršující průběh budoucích epistaxí (55).

Dle současných doporučených postupů je v léčbě významných epistaxí druhou linií volby (po selhání první linie konzervativní terapie) terapie chirurgická. Ta zahrnuje **metody koagulační** (laser, argon plasma, radiofrekvenční kauterizace či elektrokauterizace) a **skleroterapii** v případě lehčího průběhu epistaxí (31). U pacientů se středně těžkým průběhem epistaxí lze uvažovat o **septodermoplastice**. U nejtěžších případů pak zvažujeme **modifikovanou Youngovu operaci** (55). U **transfuze-dependentních** pacientů je efektivní ke kontrole průběhu epistaxí a zmírnění anemizace **intravenózně aplikovaný bevacizumab** (56).

Ve velmi výjimečných případech je pro **refrakterní epistaxe možné zvolit techniku katétrem řízené transarteriální embolizace**. Sliznice nosní dutiny je z 90 % zásobena z větví a. sphenopalatina (57), proto je tato tepna obvyklým cílem embolizace u pacientů s HHT. Účelem embolizace je dočasně snížit průtok krve do sliznice, aniž by došlo k nekróze tkáně. Je nutné dbát zvýšené opatrnosti, aby nedošlo k necílené embolizaci a. carotis interna, a. ophthalmica či a. pharyngea ascendens. Umístění mikrokatétru do a. maxillaris interna distálně od větví a. temporalis profunda může přispět ke snížení rizika bolesti a trismu po embolizaci. Jako embolizační činidlo se užívají polyvinylalkoholové částice (PVA) o velikosti 300–500 μm (obr. 5). Užití embolizace pro terapii epistaxí může **přinášet řadu rizik**. Mezi závažnější komplikace patří parestezie obličeje, nekróza sliznice nosu a vedlejších nosních dutin nebo embolizace mimo cílovou oblast (58). Vzácně mohou nastat také velmi závažné komplikace, jako je oslepnutí či cévní mozková příhoda (< 1 %) (59). Je rovněž důležité poznamenat, že **endovaskulární embolizace epistaxe aktuálně nefiguruje v mezinárodních doporučeních** pro management péče o pacienty s HHT (31), neboť většinou nepřináší dlouhodobý efekt. Procedura však může být v případě potřeby opakována za účelem zlepšení kvality života pacientů, snížení počtu krvácivých epizod, nebo může sloužit jako dočasné opatření před provedením jiné definitivní terapie (58).

Gastrointestinální krvácení

Pro ošetření gastrointestinálních teleangiektázií se volí **argon plasma koagulace**, alternativou je laserové ošetření pomocí Nd:YAG (Neodymium-doped Yttrium Aluminium Garnet). Stejně jako v případě epistaxí i zde by se veškeré **invazivní techniky měly realizovat střídmě a šetrně**, zejména z důvodu iritace sliznice a snížení účinnosti těchto zásahů při jejím opakovaném hojení (31, 50). V terapii gastrointestinálních teleangiektázií neexistují oficiální doporučení podporující katétrem řízenou embolizaci jako rutinní postup v léčbě, a to pravděpodobně kvůli charakteru malých, multifokálních lézí, které vedou ke zpomalenému průtoku a intermitentnímu krvácení, jež **není vhodné k embolizaci** (58).

INTERVENČNÍ LÉČBA VISCERÁLNÍCH MALFORMACÍ

Plicní arteriovenózní malformace

V terapii plicních AVM mají **dominantní postavení obor intervenční radiologie a techniky embolizace**. Volba příslušné techniky závisí na velikosti a konfiguraci malformace, obvykle se doporučuje mechanická obstrukce pomocí spirál

6a

6b

6c

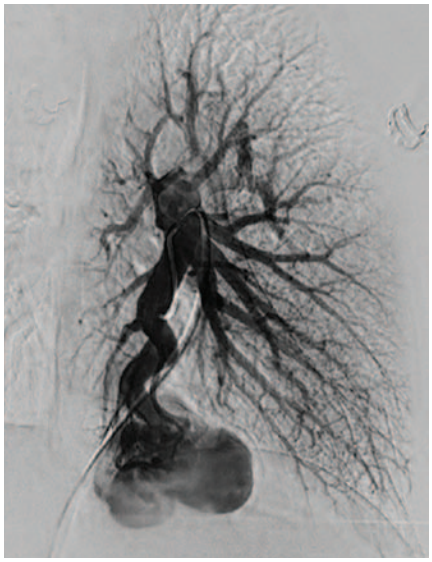
6 **Transkatetrová embolizace plicní AVM pomocí spirál:** (a) přehledová plicní angiografie levé plicní tepny zobrazuje jednoduchou plicní AVM na periferii v dolním plicním laloku vlevo v segmentu S8; (b) selektivní angiografie jediné přívodné tepny PAVM; (c) embolizace pomocí spirál s úplným vyřazením PAVM z oběhu

Transcatheter embolization of pulmonary AVM using coils: (a) overview pulmonary angiography of the left pulmonary artery demonstrates a simple pulmonary AVM located peripherally in segment S8 of the left lower lobe; (b) selective angiography of the single feeding artery of the PAVM; (c) embolization using coils with complete exclusion of the PAVM from the circulation

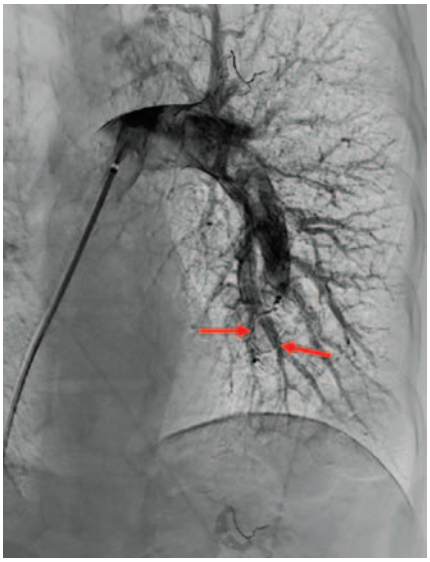
nebo okludérů (obr. 6, 7), naopak nikdy částicové nebo tekuté embolizační materiály (60, 61). Cílem dobře provedené embolizace je uzávěr přívodné arterie co nejdistálněji, aby se zabránilo uzávěru větví zásobujících zdravý plicní parenchym a snížilo riziko rekanalizace. Hodnocení úspěšnosti zákroku se obvykle realizuje cestou výše zmíněné TTCE/kontrastního CT v odstupu 6 měsíců po embolizaci, screening dalších plicních AVM pro potenciální endovaskulární zákrok (včetně kontroly rekanalizací původních ložisek) pak přibližně každých 3–5 let (31, 62).

7a

7b



7c



7 **Transkatetrová embolizace velké PAVM pomocí okludéru:** (a) MIP CT rekonstrukce velké PAVM v periferii levého dolního laloku (šipky); (b) selektivní angiografie levé plicní tepny v boční projekci se zavedeným 6F vodícím pouzdrem; (c) embolizace zkratu pomocí 12 mm Amplatzer okludérem s vyřazením PAVM z cirkulace (šipky)

Transcatheter embolization of a large PAVM using an occluder: (a) MIP CT reconstruction of a large PAVM in the peripheral region of the left lower lobe (arrows); (b) selective angiography of the left pulmonary artery in the lateral projection with a 6F guiding sheath in place; (c) embolization of the shunt using a 12-mm Amplatzer occluder, resulting in exclusion of the PAVM from the circulation (arrows)

Embolizace plicních AVM je obecně považována za **bezpečnou formu terapie**. Dle mezinárodních doporučení je indikována v prevenci komplikací také **ženám ve II. trimestru těhotenství** (31). Jejím hlavním cílem je redukce pravolevého zkratu, čímž se zlepšuje arteriální okysličení a snižuje nebo eliminuje riziko paradoxní embolizace i dalších komplikací, včetně ruptury malformace (63). Až u 25 % technicky úspěšně provedených embolizací je však nutné provést embolizaci opakovaně z důvodu rekanalizace (64). Také proto je **sledování plicních malformací** u pacientů s HHT **celoživotním procesem** (61).

Dříve literatura uváděla, že pouze plicní AVM s přívodními arteriemi ≥ 3 mm by měly být léčeny kvůli riziku paradoxní embolizace (65). Klinická data posledních let však dokazují, že paradoxní embolizace může nastat i u přívodních arterií menších než 3 mm, v literatuře jsou popsány zejména neurologické komplikace mikroembolizací (60, 66). S příchodem moderních technologií je aktuálně doporučováno **embolizovat plicní AVM s přívodními arteriemi ≥ 2 mm**, pokud jsou technicky dosažitelné (62, 67, 68).

Jaterní arteriovenózní malformace

U pacientů s HHT se v jaterním parenchymu často vyskytují **malé cévní malformace**, které **nejsou hemodynamicky významné**. Tyto léze jsou obvykle asymptomatické a bývají detekovány náhodně při zobrazovacích vyšetřeních. Většina pacientů s jaterním postižením zůstává dlouhodobě bez klinických obtíží, protože malé intrahepatální zkraty nemají významný dopad na systémovou hemodynamiku. U těchto pacientů je obvykle postačující **konzervativní postup** a pravidelné sledování. Klinický význam mají především rozsáhlejší arteriovenózní nebo arterioportální zkraty, které mohou vést k hyperkinetickému oběhu, srdečnímu selhání s vysokým výdejem, portální hypertenzi nebo biliární ischemii. Právě tyto **hemodynamicky významné léze** jsou v literatuře nejčastěji diskutovány, protože mohou vyžadovat specifickou léčbu (28, 58).

Ze všech zmíněných orgánových malformací se po stránce úspěšnosti terapie řadí jaterní AVM mezi ty nejméně uspokojivé. **Symptomatická léčba**, která má primárně za cíl zmírnit objemové přetížení cirkulace a zpomalit srdeční remodelaci, poskytuje **efekt jen asi u 63 % pacientů**. Také z toho důvodu zůstává při selhání všech léčebných modalit (včetně biologické léčby bevacizumabem) **ortotopická transplantace jater prakticky jedinou kurativní možností** refrakterních jaterních AVM (1, 31).

Jaterní AVM byly historicky považovány za **léze přísně kontraindikované k jakémukoliv endovaskulárnímu či chirurgickému zákroku**. Portálně dekompresní intervence, jako je transjugulární intrahepatální portosystémový zkrat (TIPS), mají jen velmi omezené publikované zkušenosti v léčbě jaterních AVM, přičemž panují obavy, že zvýšení portosystémového zkratu by mohlo dále zhoršit srdeční výdej, navíc již samotný zákrok představuje vysoké riziko (69).

Jedinou endovaskulární léčbou, kterou lze v této souvislosti zvažovat, je **transarteriální embolizace zkratu**, jež může být použita k léčbě srdečního selhání (70). Tento výkon by však měl být zvažován pouze u pacientů se závažnými, nezvladatelnými symptomy vzhledem k vysoké morbiditě a mortalitě. Míra komplikací se pohybuje mezi 20–60 %, přičemž nejčastějšími komplikacemi jsou biliární nebo jaterní nekróza (71). Proto je tato procedura kontraindikována u pacientů s biliárním onemocněním a **neměla by být zvažována, pokud pacient není kandidátem transplantace**, u kterého selhala veškerá dostupná medikamentózní léčba.

Cerebrální arteriovenózní malformace

Přestože rutinní screening mozkových AVM není všemi odborníky jednoznačně doporučován, jsou děti z rodin se známým výskytem HHT často vyšetřovány pomocí MR již během 1. roku života. Pokud má **dospělý pacient negativní screeningové MR, není již další screening v průběhu života nutný** (72). Léčba cerebrálních malformací může zahrnovat **embolizaci**, **stereotaktickou radiochirurgii (gama nůž)** nebo **chirurgickou resekci**. Je však třeba poznamenat, že dostupná literatura je v této oblasti omezená, a proto **neexistuje žádný všeobecně přijatý standardizovaný léčebný postup** (73). Rovněž nebyl prokázán statisticky významný rozdíl v dlouhodobých výsledcích mezi chirurgicky a nechirurgicky léčenými lézemi (73). Podle aktualizovaných **mezinárodních doporučení** pro HHT se u cerebrovaskulárních lézí souvisejících s HHT doporučuje **individuální přístup k léčbě** (31).

ZÁVĚR

Hereditární hemoragická teleangiektázie představuje **komplexní systémové vaskulární onemocnění** způsobené poruchou signalizačních drah TGF-β/BMP, které hrají zásadní roli v regulaci angiogeneze a stability cévní stěny. Důsledkem této poruchy je vznik cévních dysplazií různého rozsahu, od **drobných teleangiektázií** až po **velké arteriovenózní malformace** postihující více orgánových systémů. **Klinická manifestace onemocnění je značně variabilní**, a to nejen mezi jednotlivými pacienty, ale i mezi členy jedné rodiny se stejným genetickým podkladem. Tato skutečnost může komplikovat včasnou diagnostiku onemocnění a zdůrazňuje **význam kombinace klinických diagnostických kritérií a genetického testování** (12).

Dominantním klinickým projevem HHT jsou **spontánní a rekurentní epistaxe** způsobené přítomností teleangiektázií na nosní sliznici, které mohou vést k významným chronickým krevním ztrátám a rozvoji **sideropenické anemie**. Podobně mohou k chronické anemii přispívat také **gastrointestinální teleangiektázie**, jejichž **krvácení** je **často intermitentní** a dlouhodobě **asymptomatické**. Deficit železa a anemie tak představují jednu z nejčastějších komplikací onemocnění a mohou významně **ovlivňovat kvalitu života pacientů** i jejich celkovou morbiditu (1).

Z hlediska orgánových komplikací mají zásadní klinický význam viscerální arteriovenózní malformace. **Plicní malformace** jsou zvláště důležité vzhledem k přítomnosti pravo-levého zkratu v plicní cirkulaci, který může vést k hypoxemii a paradoxní embolizaci s rizikem neurologických komplikací. **Jaterní cévní malformace** mohou naopak způsobovat hemodynamické změny vedoucí k srdečnímu selhání s vysokým srdečním výdejem, portální hypertenzi nebo biliárnímu postižení. **Mozkové arteriovenózní malformace** představují méně častou, avšak potenciálně závažnou komplikaci, zejména v případě intracerebrálního krvácení (8).

S ohledem na riziko těchto komplikací je zásadní systematický screening pacientů s HHT. Zobrazovací metody hrají v diagnostice klíčovou roli, přičemž výběr konkrétní modality závisí na lokalizaci cévních lézí. **Kontrastní echokardiografie, CT angiografie, MR nebo dopplerovská sonografie umožňují identifikaci orgánového postižení a plánování dalšího terapeutického postupu.** Diskutovanou otázkou však zůstává zejména rozsah screeningu mozkových arteriovenózních malformací u asymptomatických pacientů, kde se názory odborníků liší vzhledem k relativně nízkému riziku ruptury u těchto lézí (74).

Léčba pacientů s HHT je komplexní a vyžaduje multidisciplinární přístup. Dle mezinárodních doporučení je vhodné, aby byli pacienti s podezřením na orgánové postižení související s HHT léčeni v centrech s vysokou odborností pro toto onemocnění, a to s ohledem na rozmanité projevy této nemoci (74, 75). Terapie je zaměřena především na kontrolu symptomů, prevenci komplikací a léčbu chronické anemie. Významnou součástí managementu je systémová farmakoterapie zahrnující **antifibrinolytická a antiangiogenní léčiva**, která mohou zmírňovat krvácivé projevy a snižovat potřebu transfuzní léčby. V posledních letech získává na významu zejména **biologická léčba zaměřená na inhibici VEGF**, která může příznivě ovlivnit průběh onemocnění u vybraných pacientů (9, 53).

Intervenční a chirurgické přístupy mají rovněž důležitou roli v léčbě jednotlivých orgánových komplikací. **Embolizace** představuje standardní terapeutický postup v léčbě plicních arteriovenózních malformací, kde umožňuje efektivní **redukci pravolevého zkratu** a **prevenci neurologických komplikací**. Naproti tomu léčba jaterních malformací zůstává terapeuticky obtížná a u refrakterních případů může být jedinou kurativní možností **transplantace jater**. V případě mozkových arteriovenózních malformací je léčebná strategie individualizovaná a může zahrnovat kombinaci **chirurgických, endovaskulárních a radiochirurgických metod** (31, 58).

Závěrem je třeba konstatovat, že i současné poznatky o tomto onemocnění stále vykazují určité limity. Mnohé terapeutické postupy vycházejí z **omezených klinických dat** a jejich účinnost je často hodnocena na relativně malých souborech pacientů vzhledem k vzácnosti onemocnění. Další výzkum by se proto měl zaměřit na **lepší pochopení molekulárních mechanismů** angiogeneze u HHT a na vývoj **cílených terapeutických strategií**. Současně je žádoucí další výzkum zaměřený na **optimalizaci screeningových algoritmů a dlouhodobých léčebných postupů**, které by mohly dále zlepšit prognózu a kvalitu života pacientů s tímto onemocněním. ●

LITERATURA

1. **Hermann R, Shovlin CL, Kasthuri RS, Serra M, Eker OF, Bailly S, et al.** Hereditary haemorrhagic telangiectasia. Nat Rev Dis Primers. 2025; 11(1): 1.
2. **Al Tabosh T, Al Tarrass M, Tourvieilhe L, Guilhem A, Dupuis-Girod S, Bailly S.** Hereditary hemorrhagic telangiectasia: from signaling insights to therapeutic advances. J Clin Invest. 2024; 134(4).
3. **Fernandez LA, Sanz-Rodriguez F, Blanco FJ, Bernabeu C, Botella LM.** Hereditary hemorrhagic telangiectasia, a vascular dysplasia affecting the TGF-beta signaling pathway. Clin Med Res. 2006; 4(1): 66–78.
4. **Vorselaars VMM, Hosman AE, Westermann CJJ, Snijder RJ, Mager JJ, Goumans MJ, et al.** Pulmonary Arterial Hypertension and Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia. Int J Mol Sci. 2018; 19(10).
5. **Dingenouts CK, Goumans MJ, Bakker W.** Mononuclear cells and vascular repair in HHT. Front Genet. 2015; 6: 114.
6. **Egido-Turrion C, Rossi E, Ollauri-Ibanez C, Perez-Garcia ML, Sevilla MA, Bastida JM, et al.** Functional Alterations Involved in Increased Bleeding in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Mouse Models. Front Med. (Lausanne) 2022; 9: 871903.
7. **Viteri-Noel A, Gonzalez-Garcia A, Patier JL, Fabregate M, Bara-Ledesma N, Lopez-Rodriguez M, et al.** Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: Genetics, Pathophysiology, Diagnosis, and Management. J Clin Med. 2022; 11(17).
8. **Geisthoff UW, Mahnken AH, Denzer UW, Kemmling A, Nimsky C, Stuck BA.** Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (Osler's Disease): Systemic, Interdisciplinary, Relatively Common-and Often Missed. Dtsch Arztebl Int. 2024; 121(18): 601–607.
9. **Kritharis A, Al-Samkari H, Kuter DJ.** Hereditary hemorrhagic telangiectasia: diagnosis and management from the hematologist's perspective. Haematologica 2018; 103(9): 1433–1443.
10. **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): 66–67.
11. **Ruiz-Llorente L, Gallardo-Vara E, Rossi E, Smadja DM, Botella LM, Bernabeu C.** Endoglin and alk1 as therapeutic targets for hereditary hemorrhagic telangiectasia. Expert Opin Ther Targets. 2017; 21(10): 933–947.
12. **Yadav A, Shabani Z, Dhaliwal JK, Schmidt A, Su H.** Updates on the Pathogenesis and Therapeutic Approaches for Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. Curr Vasc Pharmacol. 2025.
13. **Geisthoff U, Nguyen HL, Lefering R, Maune S, Thangavelu K, Droege F.** Trauma Can Induce Telangiectases in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. J Clin Med. 2020; 9(5).
14. **Hyldahl SJ, El-Jaji MQ, Schuster A, Kjeldsen AD.** Skin and mucosal telangiectatic lesions in hereditary hemorrhagic telangiectasia patients. Int J Dermatol. 2022; 61(12): 1497–1505.
15. **McDonald J, Bayrak-Toydemir P, Pyeritz RE.** Hereditary hemorrhagic telangiectasia: an overview of diagnosis, management, and pathogenesis. Genet Med. 2011; 13(7): 607–616.
16. **Ingrand I, Ingrand P, Gilbert-Dussardier B, Defossez G, Jouhet V, Migeot V, et al.** Altered quality of life in Rendu-Osler-Weber disease related to recurrent epistaxis. Rhinology 2011; 49(2): 155–162.
17. **Merlo CA, Yin LX, Hoag JB, Mitchell SE, Reh DD.** The effects of epistaxis on health-related quality of life in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. Int Forum Allergy Rhinol. 2014; 4(11): 921–925.
18. **Canzonieri C, Centenara L, Ornati F, Pagella F, Matti E, Alvisi C, et al.** Endoscopic evaluation of gastrointestinal tract in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and correlation with their genotypes. Genet Med. 2014; 16(1): 3–10.
19. **Greve E, Moussata D, Gaudin JL, Lapalus MG, Giraud S, Dupuis-Girod S, et al.** High diagnostic and clinical impact of small-bowel capsule endoscopy in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia with overt digestive bleeding and/or severe anemia. Gastrointest Endosc. 2010; 71(4): 760–767.

20. **Chamberlain SM, Patel J, Carter Balart J, Gossage JR, Jr., Sridhar S.** Evaluation of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia with video capsule endoscopy: a single-center prospective study. Endoscopy 2007; 39(6): 516–520.
21. **Cartin-Ceba R, Swanson KL, Krowka MJ.** Pulmonary arteriovenous malformations. Chest 2013; 144(3): 1033–1044.
22. **Shovlin CL, Simeoni I, Downes K, Frazer ZC, Megy K, Bernabeu-Herrero ME, et al.** Mutational and phenotypic characterization of hereditary hemorrhagic telangiectasia. Blood 2020; 136(17): 1907–1918.
23. **Hessels J, Kroon S, Vorselaars VVM, Boerman S, Mager JJ, Post MC.** Evolution of Pulmonary Arteriovenous Malformations: The Role of Contrast Echocardiography. Chest 2023; 163(3): 669–677.
24. **Kaufman CS, McDonald J, Balch H, Whitehead K.** Pulmonary Arteriovenous Malformations: What the Interventional Radiologist Should Know. Semin Intervent Radiol. 2022; 39(3): 261–270.
25. **Salibe-Filho W, Piloto BM, Oliveira EP, Castro MA, Affonso BB, Motta-Leal-Filho JMD, et al.** Pulmonary arteriovenous malformations: diagnostic and treatment characteristics. J Bras Pneumol. 2019; 45(4): e20180137.
26. **Agarwal J, LaBranche J, Dhillon S, Allison WT, Jeerakathil T, Vethanayagam D.** Neurologic Complications in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia with Pulmonary Arteriovenous Malformations: A Systematic Review. Can J Neurol Sci. 2023; 50(4): 561–572.
27. **Post MC, van Gent MW, Snijder RJ, Mager JJ, Schonewille WJ, Plokker HW, et al.** Pulmonary arteriovenous malformations and migraine: a new vision. Respiration 2008; 76(2): 228–233.
28. **Buscarini E, Plauchu H, Garcia Tsao G, White RI, Jr., Sabba C, Miller F, et al.** Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: consensus recommendations. Liver Int. 2006; 26(9): 1040–1046.
29. **Buscarini E, Leandro G, Conte D, Danesino C, Daina E, Manfredi G, et al.** Natural history and outcome of hepatic vascular malformations in a large cohort of patients with hereditary hemorrhagic teleangiectasia. Dig Dis Sci. 2011; 56(7): 2166–2178.
30. **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(1): 92.
31. **Faughnan ME, Mager JJ, Hetts SW, Palda VA, Ratjen F.** Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. Ann Intern Med. 2021; 174(7): 1035–1036.
32. **Brinjikji W, Iyer VN, Wood CP, Lanzino G.** Prevalence and characteristics of brain arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a systematic review and meta-analysis. J Neurosurg. 2017; 127(2): 302–310.
33. **Matsubara S, Mandzia JL, ter Brugge K, Willinsky RA, Faughnan ME.** Angiographic and clinical characteristics of patients with cerebral arteriovenous malformations associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia. AJNR Am J Neuroradiol. 2000; 21(6): 1016–1020.
34. **Kim H, Nelson J, Krings T, terBrugge KG, McCulloch CE, Lawton MT, et al.** Hemorrhage rates from brain arteriovenous malformation in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. Stroke 2015; 46(5): 1362–1364.
35. **Bokhari MR, Bokhari SRA.** Arteriovenous Malformation of the Brain. in StatPearls. 2025; Treasure Island (FL).
36. **Jackson SB, Villano NP, Benhammou JN, Lewis M, Pisegna JR, Padua D.** Gastrointestinal Manifestations of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT): A Systematic Review of the Literature. Dig Dis Sci. 2017; 62(10): 2623–2630.
37. **Mathews B, Ratcliffe T, Sehgal R, Abraham J, Monash B.** Fecal Occult Blood Testing in Hospitalized Patients with Upper Gastrointestinal Bleeding. J Hosp Med. 2017; 12(7): 567–569.
38. **Shovlin CL, Buscarini E, Kjeldsen AD, Mager HJ, Sabba C, Droege F, et al.** European Reference Network For Rare Vascular Diseases (VASCERN) Outcome Measures For Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia (HHT). Orphanet J Rare Dis. 2018; 13(1): 136.
39. **Hosman AE, de Gussem EM, Balemans WAF, Gauthier A, Westermann CJJ, Snijder RJ, et al.** Screening children for pulmonary arteriovenous malformations: Evaluation of 18 years of experience. Pediatr Pulmonol. 2017; 52(9): 1206–1211.
40. **Mowers KL, Sekarski L, White AJ, Grady RM.** Pulmonary arteriovenous malformations in children with hereditary hemorrhagic telangiectasia: a longitudinal study. Pulm Circ. 2018; 8(3): 2045894018786696.
41. **Ratjen A, Au J, Carpenter S, John P, Ratjen F.** Growth of Pulmonary Arteriovenous Malformations in Pediatric Patients with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. J Pediatr. 2019; 208: 279–281.
42. **Brinjikji W, Iyer VN, Yamaki V, Lanzino G, Cloft HJ, Thielen KR, et al.** Neurovascular Manifestations of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: A Consecutive Series of 376 Patients during 15 Years. AJNR Am J Neuroradiol. 2016; 37(8): 1479–1486.
43. **Beslow LA, White AJ, Krings T, Hammill AM, Lang SS, Baba A, et al.** Current Practice: Rationale for Screening Children with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia for Brain Vascular Malformations. AJNR Am J Neuroradiol. 2024; 45(9): 1177–1184.
44. **Cenzato M, Boccardi E, Beghi E, Vajkoczy P, Szikora I, Motti E, et al.** European consensus conference on unruptured brain AVMs treatment (Supported by EANS, ESMINT, EGKS, and SINCH). Acta Neurochir. (Wien) 2017; 159(6): 1059–1064.
45. **Eker OF, Boccardi E, Sure U, Patel MC, Alicante S, Alsafi A, et al.** European Reference Network for Rare Vascular Diseases (VASCERN) position statement on cerebral screening in adults and children with hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT). Orphanet J Rare Dis. 2020; 15(1): 165.
46. **Al-Samkari H, Mayne TJ, Troutt M, Patle H, Clancy M, Duhaime E.** Characterizing the Healthcare Utilization and Costs of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. Am J Hematol. 2025; 100(10): 1722–1735.
47. **Jorgensen OJ, Steineger JE, Hillarp A, Pareli Waland E, Holme PA, Heimdal K, et al.** Elevated FVIII levels in hereditary hemorrhagic telangiectasia: Implications for clinical management. Laryngoscope Investig Otolaryngol. 2024; 9(1): e1196.
48. **Livesey JA, Manning RA, Meek JH, Jackson JE, Kulinskaya E, Laffan MA, et al.** 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(4): 328–333.
49. **Shovlin CL, Chamali B, Santhirapala V, Livesey JA, Angus G, Manning R, et al.** Ischaemic strokes in patients with pulmonary arteriovenous malformations and hereditary hemorrhagic telangiectasia: associations with iron deficiency and platelets. PLoS One 2014; 9(2): e88812.
50. **Hammill AM, Wusik K, Kasthuri RS.** Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT): a practical guide to management. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2021; 2021(1): 469–477.
51. **Chen H, Zhang Z, Chen X, Wang C, Chen M, Liao H, et al.** Meta-analysis of efficacy and safety of bevacizumab in the treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia epistaxis. Front Pharmacol. 2023; 14: 1089847.
52. **Eswaran H, Kasthuri RS.** Potential and emerging therapeutics for HHT. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2024; 2024(1): 724–727.
53. **Robert F, Desroches-Castan A, Bailly S, Dupuis-Girod S, Feige JJ.** Future treatments for hereditary hemorrhagic telangiectasia. Orphanet J Rare Dis. 2020; 15(1): 4.

54. **Chin CJ, Rotenberg BW, Witterick IJ.** Epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia: an evidence based review of surgical management. J Otolaryngol Head Neck Surg. 2016; 45: 3.
55. **Rimmer J, Lund VJ.** Hereditary haemorrhagic telangiectasia. Rhinology 2015; 53(3): 195–203.
56. **Al-Samkari H, Kasthuri RS, Parambil JG, Albitar HA, Almodallal YA, Vazquez C, et al.** An international, multicenter study of intravenous bevacizumab for bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia: the InHIBIT-Bleed study. Haematologica 2021; 106(8): 2161–2169.
57. **Krajina A, Chrobok V.** Radiological diagnosis and management of epistaxis. Cardiovasc Intervent Radiol. 2014; 37(1): 26–36.
58. **Sobrepera S, Monroe E, Gemmete JJ, Hallam D, Pinchot JW, Kaufman C.** Imaging to intervention: a review of what the Interventionalist needs to Know about Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. CVIR Endovasc. 2021; 4(1): 84.
59. **Ashwin PT, Mirza S, Ajithkumar N, Tsaloumas MD.** Iatrogenic central retinal artery occlusion during treatment for epistaxis. Br J Ophthalmol. 2007; 91(1): 122–123.
60. **Andersen PE, Kjeldsen AD.** Embolization of pulmonary AVMs of feeding arteries less than 3 mm: reports of two cases and an 8-year follow-up without embolization. Acta Radiol Short Rep. 2012; 1(2).
61. **Trerotola SO, Pyeritz RE, Bernhardt BA.** Outpatient single-session pulmonary arteriovenous malformation embolization. J Vasc Interv Radiol. 2009; 20(10): 1287–1291.
62. **Hessels J, Klompmaker S, van den Heuvel DAF, Boerman S, Mager HJ, Post MC.** Graded Transthoracic Contrast Echocardiography After Pulmonary Arteriovenous Malformation Embolization: Can Chest CT Scan Be Avoided in Patients With a Low-Grade Shunt? Chest 2025; 167(3): 842–850.
63. **Gupta P, Mordin C, Curtis J, Hughes JM, Shovlin CL, Jackson JE.** Pulmonary arteriovenous malformations: effect of embolization on right-to-left shunt, hypoxemia, and exercise tolerance in 66 patients. AJR Am J Roentgenol. 2002; 179(2): 347–355.
64. **Majumdar S, McWilliams JP.** Approach to Pulmonary Arteriovenous Malformations: A Comprehensive Update. J Clin Med. 2020; 9(6).
65. **Gossage JR, Kanj G.** Pulmonary arteriovenous malformations. A state of the art review. Am J Respir Crit Care Med. 1998; 158(2): 643–661.
66. **Todo K, Moriwaki H, Higashi M, Kimura K, Naritomi H.** A small pulmonary arteriovenous malformation as a cause of recurrent brain embolism. AJNR Am J Neuroradiol. 2004; 25(3): 428–430.
67. **Kramdhari H, Valakkada J, Ayyappan A.** Diagnosis and endovascular management of pulmonary arteriovenous malformations. Br J Radiol. 2021; 94(1123): 20200695.
68. **Muller-Hulsbeck S, Marques L, Maleux G, Osuga K, Pelage JP, Wohlgemuth WA, et al.** CIRSE Standards of Practice on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arteriovenous Malformations. Cardiovasc Intervent Radio.l 2020; 43(3): 353–361.
69. **Lee JY, Korzenik JR, DeMasi R, Lih-Brody L, White RI, Jr.** Transjugular intrahepatic portosystemic shunts in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia: failure to palliate gastrointestinal bleeding. J Vasc Interv Radiol. 1998; 9(6): 994–997.
70. **Buscarini E, Buscarini L, Danesino C, Piantanida M, Civardi G, Quaretti P, et al.** Hepatic vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: Doppler sonographic screening in a large family. J Hepatol. 1997; 26(1): 111–118.
71. **Chavan A, Luthe L, Gebel M, Barg-Hock H, Seifert H, Raab R, et al.** Complications and clinical outcome of hepatic artery embolisation in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. Eur Radio.l 2013; 23(4): 951–957.
72. **Brinjikji W, Iyer VN, Sorenson T, Lanzino G.** Cerebrovascular Manifestations of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. Stroke 2015; 46(11): 3329–3337.
73. **Meybodi AT, Kim H, Nelson J, Hetts SW, Krings T, terBrugge KG, et al.** Surgical Treatment vs Nonsurgical Treatment for Brain Arteriovenous Malformations in Patients with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: A Retrospective Multicenter Consortium Study. Neurosurgery 2018; 82(1): 35–47.
74. **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(2): 73–87.
75. **de Gussem EM, Kroon S, Hosman AE, Kelder JC, Post MC, Snijder RJ, et al.** Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT) and Survival: The Importance of Systematic Screening and Treatment in HHT Centers of Excellence. J Clin Med. 2020; 9(11).