

# Neurologische complicaties bij de ziekte van Rendu-Osler-Weber

## T R E F W O O R D E N

ZIEKTE VAN RENDU-OSLER-WEBER, HEREDITAIRE HEMORRAGISCHE TELEANGIËCTASIEËN, ABCESSEN, ARTERIO-VENEUZE MALFORMATIE, EMBOLISATIE

N.C. Voermans, F.H.W. Hermens, B.G.M. van Engelen en A.C. Koetsveld

### Samenvatting

De ziekte van Rendu-Osler-Weber of hereditaire hemorragische teleangiëctasieën is een autosomaal dominante aandoening die gekenmerkt wordt door epistaxis, cutane teleangiëctasieën en parenchymateuze arterioveneuze malformaties in lever, longen en hersenen.

In deze bijdrage wordt een patiënt met de ziekte van Rendu-Osler-Weber beschreven die zich presenteerde met een sepsis. Na enkele weken ontstond er een hemiparese en afasie, wat bleek te berusten op cerebrale abcessen bij pulmonaal arterioveneuze malformaties.

Verder wordt een overzicht gegeven van de neurologische en systemische complicaties bij de ziekte van Rendu-Osler-Weber. Grotere bekendheid van deze ziekte en inzicht in de verschillende manifestaties kunnen de aanzienlijke risico's van moeizame diagnostiek, vertraagde behandeling en onvolledige preventie van complicaties verminderen.

(*Tijdschr Neurol Neurochir* 2005;106:163-9)

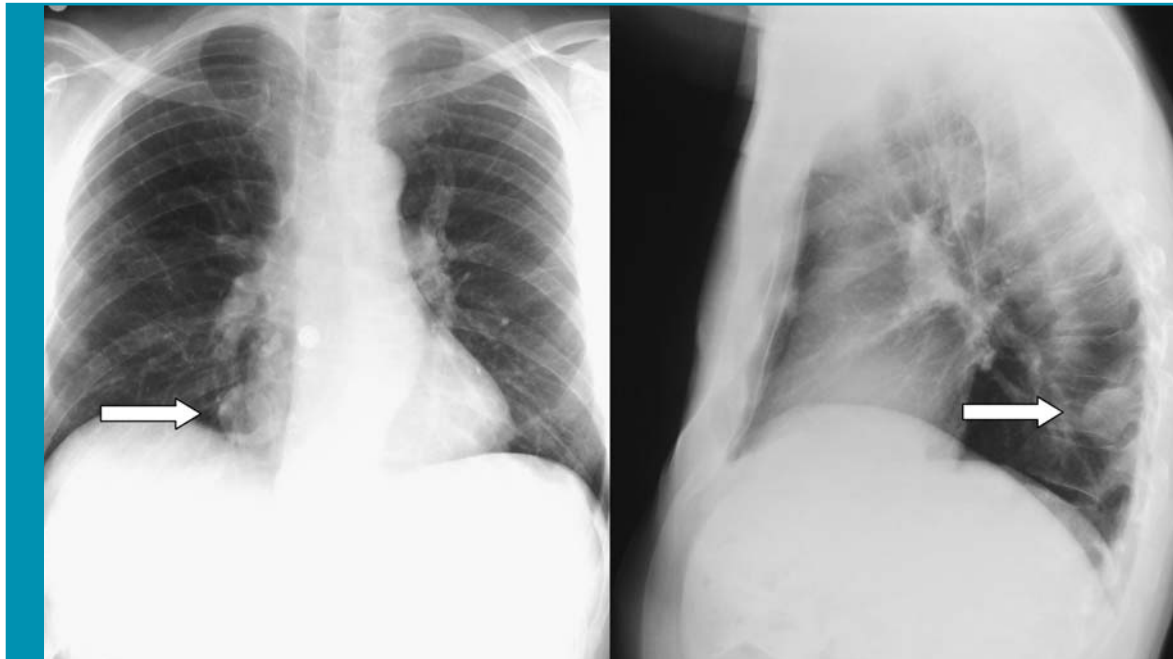
### Inleiding

Hereditaire hemorragische teleangiëctasieën (HHT) of de ziekte van Rendu-Osler-Weber (ROW) is een autosomaal dominante aandoening die gekenmerkt wordt door epistaxis, cutane teleangiëctasieën en parenchymateuze arterioveneuze malformaties (AVM) in lever, longen en hersenen, die kunnen leiden tot ernstige morbiditeit en mortaliteit.<sup>1-4</sup>

### Ziektegeschiedenis

Een 67-jarige man presenteerde zich met koorts tot 40°C, koude rillingen, malaise, misselijkheid en een verminderde eetlust sinds 10 dagen. De voorgeschiedenis vermeldde recidiverende neusbloedingen en anemie bij ROW. Enkele maanden eerder had hij een ontstoken kies gehad, waarvoor hij door de tandarts naar de kaakchirurg was verwezen. Deze ontsteking was echter spontaan verdwenen, waarna de patiënt van verdere behandeling had afgezien. In het verleden had hij voor zijn werk veel door Zuid-Amerika gereisd, maar was de laatste vijf jaar niet meer buiten Europa geweest.

Lichamelijk onderzoek liet een matig zieke, klamme man zien met een bloeddruk van 120/70 mmHg, een pols van 110/minuut en met een temperatuur van 38,5°C. De saturatie zonder zuurstof was 92%. Er waren teleangiëctasieën van het slijmvlies in de mond. Auscultatie van hart, longen en abdomen was niet afwijkend. Bij laboratoriumonderzoek werd een verhoogd C-reactief proteïne (245 mg/l) en bezinking (87 mm/uur), een verlaagde hemoglobine (6,5 mmol/l) en een normaal aantal leucocyten ( $8,6 \times 10^9/l$ ) met linksverschuiving gevonden. Een X-thorax toonde een bolvormige laesie in de rechteronderkwab tegen de dorsale pleura aan (zie *Figuur 1*). De patiënt meldde dat bij bedrijfsgeneeskundige controles in het verleden een afwijking in de rechterlong was vastgesteld, die geïdentificeerd was als passende bij ROW. Bloedkweken lieten bij herhaling een *Peptostreptococcus micros*, een anaërobe streptokok, uit de mondflora zien. De patiënt werd behandeld met penicilline i.v. 6 dd  $2 \times 10^6$  E gedurende 6 weken en gentamycine i.v. 1 dd 30 mg/kg lichaamsgewicht gedurende 2 weken. Bij echocardiografie werden geen klepvegetaties gevonden. De kaakchirurg stelde een abces in de linkeronderkaak vast en saneerde dit. De patiënt herstelde geleidelijk en de infectieparameters bij laboratoriumonderzoek normaliseerden. Twee weken na de opname ontwikkelde de patiënt fatische stoornissen en een hemiparese rechts. Bij CT-onderzoek van het cerebrum met contrast werden onscherp begrensd, licht aankleurende hypodensiteiten links frontaal en pariëtaal gezien, met veel omgevend oedeem (zie *Figuur 2*, pagina 165). Bij aanvullend MRI-onderzoek met gadolineum kleurden de afwijkingen ringvormig aan en liet de T2-gewogen



**Figuur 1.** X-thorax van een patiënt met de ziekte van Rendu-Osler-Weber met bolvormige, scherp begrensde afwijking in rechteronderkwab (pijl).

opname uitgebreid oedeem zien (zie *Figuur 3*, pagina 166). Omdat de neurologische uitval was ontstaan tijdens de antibiotische behandeling, werden de afwijkingen allereerst geduid als metastasen van een nog onbekende maligniteit. Er werd screenend onderzoek naar een primaire tumor verricht. CT-thorax, bronchoscopie, CT-abdomen, gastroscopie en colonscopie lieten hiervoor geen aanwijzingen zien. Wel werd in de rechteronderkwab een afwijking gezien die zou kunnen passen bij ROW. In verband met het oedeem werd gestart met dexamethason (12 mg/dag), waarna de hemiparese en afasie volledig herstelden.

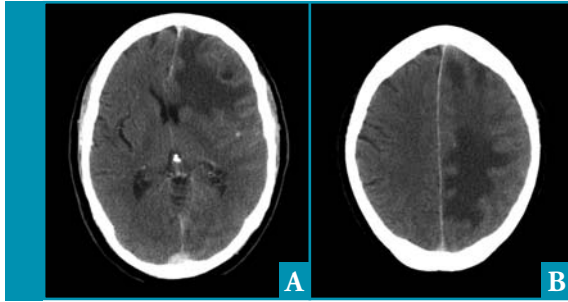
De neurochirurg werd gevraagd om een biopsie te verrichten vanwege de verdenking op cerebrale metastasen. De neurochirurg adviseerde om, gezien het klinische herstel en de verdenking op cerebrale abscessen, allereerst het MRI-onderzoek van het cerebrum te herhalen. Deze tweede MRI liet een afname van het oedeem zien, de laesie links frontaal was kleiner geworden en de laesie links pariëtaal had een meer gelobd karakter gekregen. Enkele dagen later, na een behandelingsduur van 6 weken, werden de antibiotica gestaakt, daar een dergelijke duur van antibiotische behandeling door de behandelende internist als voldoende werd beschouwd. De dosering dexamethason werd verminderd en de patiënt werd ontslagen.

Tien dagen later ontstond er opnieuw een lichte hemiparese rechts met fatische stoornissen, zonder

hoofdpijn, malaise of koorts, waarna de patiënt werd opgenomen. Het klinische beeld verslechterde geleidelijk tot een hemiparalyse rechts en globale afasie met licht gedaald bewustzijn. Een nieuwe MRI liet een uitbreiding van de bekende haarden zien met multipole cysteuze afwijkingen, compressie van gyri- en sulcipatroon, compressie van de laterale ventrikel links en 'midline shift' naar rechts.

De patiënt werd overgeplaatst naar het neurochirurgische centrum, waar gestart werd met intraveneus metronidazol 4 dd 500 mg en cefotaxim 6 dd 2 g en de patiënt met spoed werd geopereerd. Via een boorgat links pariëtaal werd 1 van de abscessen gedraineerd, waarbij onder druk 15 ml gelige, stinkende pus afliep. Een grampreparaat van dit materiaal toonde anaërobe gram-negatieve staven. De kweek toonde later *Prevotella intermedia*, een gram-negatieve anaërobe staaf die in de mondholte voorkomt.

Waarschijnlijk is er gedurende de behandeling met penicilline en gentamycine een selectie in de mengflora van de abscessen opgetreden, waarbij de *Peptostreptococcus micros* is verdwenen en de *Prevotella intermedia* persisteerde. Postoperatief trad er enige verbetering op van het bewustzijn, maar in de dagen daarna verslechterde de klinische conditie opnieuw. Er werd, steeds na CT-controle, via hetzelfde boorgat viermaal een punctie verricht met steeds slechts een tijdelijk effect. Uiteindelijk werd een pariëtale trepanatie verricht, waarbij onder echogeleiding 3 abscessen en, via een apart



**Figuur 2.** CT-cerebrum met contrast. Te zien zijn onscherp begrensde, licht aankleurende hypodensiteiten links frontaal (A) en pariëtaal (B) met veel omgevend oedeem.

boorgat, 1 frontaal abces werden gepuncteerd en ontlast. Nadien knapte de patiënt geleidelijk op. De CT-thorax werd herhaald en liet dezelfde bolvormige afwijking in de rechteronderkwab zien, die geduid werd als een pulmonale AVM die kenmerkend is voor ROW (zie *Figuur 4*, pagina 167). De longarts verwees de patiënt naar een gespecialiseerd centrum, waar een ongecompliceerde embolisatie van de AVM plaatsvond. Hepatische AVM's werden met echografie uitgesloten. Poliklinisch zal op termijn een controle angiografie verricht worden. Ook zal er screening en zo nodig preventieve behandeling van familieleden plaatsvinden.

Na de embolisatie werd de patiënt naar de afdeling Neurochirurgie teruggeplaatst, waarna verder herstel optrad. Toediening van intraveneuze antibiotica werd gecontinueerd en de abcessen werden met frequent CT-onderzoek vervolgd. Geleidelijk namen de abcessen in omvang af. Twee en een halve maand na de eerste punctie en 5 maanden na het begin van de ziekte kon de patiënt worden overgeplaatst naar een revalidatiecentrum. Hier werd hij 2 maanden later ontslagen. Er waren nog sporadische woordvindingsstoornissen. De patiënt keek televisie, las de krant en had weer bridge gespeeld, wat redelijk goed ging. Lopen ging eveneens goed, maar zijn conditie was matig en hij toonde weinig initiatief.

## Beschouwing

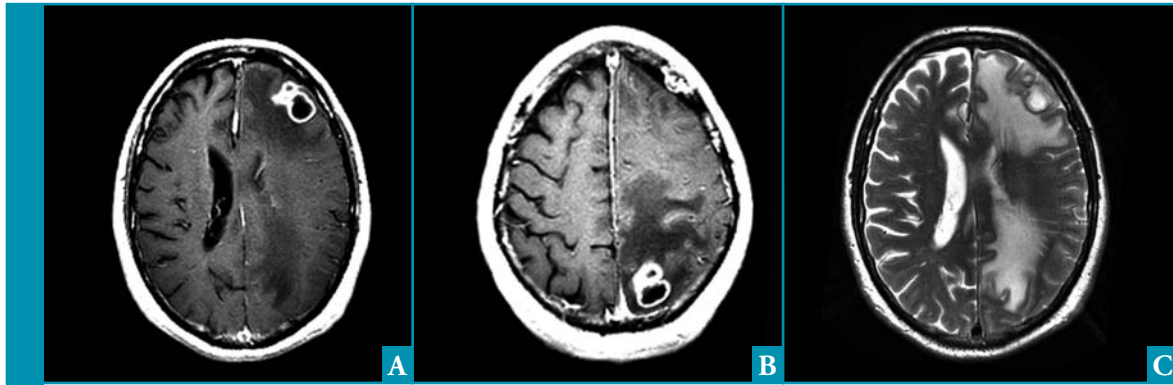
De ziekte van Rendu-Osler-Weber is een autosomaal dominant erfelijke aandoening met een hoge, leeftijdsafhankelijke prevalentie (97% op de leeftijd van 50 jaar) en een wisselende expressie. De incidentie wordt geschat op 1 op de 5.000-8.000 personen.<sup>4</sup> Diverse mutaties in 2 genen, 'endoglin' op chromosoom 9 en 'activin receptor like kinase 1' (ALK-1) op chromosoom 12, zijn verantwoordelijk voor

respectievelijk type ROW1 en ROW2.<sup>5,6</sup> Beide genen coderen voor 'transforming growth factor  $\beta$ ' bindingseiwitten die tot expressie komen op vasculaire endotheelcellen en een rol spelen bij proliferatie en adhesie van endotheelcellen.<sup>2</sup> Het type mutatie is niet bepalend voor het fenotype en alle kenmerken van ROW kunnen zowel bij type 1 als bij type 2 voorkomen. Nieuwe mutaties treden sporadisch op. De diagnose ROW wordt gesteld aan de hand van klinische criteria, waarover internationale consensus is bereikt (zie *Tabel 1*, pagina 167).<sup>7</sup> Uitgangspunt vormen de 4 kenmerken van spontane, recidiverende neusbloedingen, mucocutane teleangiëctasieën, viscerale betrokkenheid en een eerstegraadsverwant. DNA-tests voor ROW zijn sinds kort beschikbaar voor de klinische praktijk.

Diverse organen kunnen bij ROW betrokken zijn zoals neus, huid en slijmvliezen, longen, maag, lever en hersenen. De diverse manifestaties zijn alle te herleiden tot afwijkingen van de vaatstructuur: teleangiëctasieën, AVM's en angiodyplasia. ROW manifesteert zich meestal met epistaxis op jonge leeftijd, terwijl pulmonale AVM's optreden vanaf de pubertijd en teleangiëctasieën van huid, slijmvliezen en tractus digestivus vaak pas op latere leeftijd optreden.<sup>4,8</sup>

Epistaxis wordt veroorzaakt door bloedingen vanuit teleangiëctasieën in de neusmucosa. De ernst van de bloedingen is wisselend. De behandeling bestaat uit ijzersuppletie en/of bloedtransfusies in geval van anemie en eventueel cauterisatie, lasertherapie, septale dermatoplastiek of hormonale therapie.<sup>9</sup> Cutane teleangiëctasieën presenteren zich in het algemeen op latere leeftijd en komen voor op lippen, tong, palatum, vingers, gelaat, conjunctiva, romp, armen of nagelbed. Behalve cosmetische problemen kunnen deze cutane teleangiëctasieën recidiverende bloedingen veroorzaken. Teleangiëctasieën in het maag-darmkanaal komen bij ongeveer 30% van de ROW-patiënten voor.

Pulmonale AVM's komen eveneens bij 30% van de ROW-patiënten voor. Het zijn directe verbindingen tussen pulmonale arteriën en venen, variërend van diffuse teleangiëctasieën tot bolvormige aneurysmatische afwijkingen.<sup>2</sup> Ze hebben de neiging om spontaan groter te worden, vooral tijdens zwangerschap. De rechts-linksshunt in de longcirculatie veroorzaakt hypoxemie, wat kan leiden tot dyspnoe, verminderde inspanningstolerantie en cyanose. Dit blijft echter bij veel patiënten lange tijd onopgemerkt. Daarnaast kunnen pulmonale bloedingen leiden tot haemoptysis of haemothorax. Asymptomatische ROW-patiënten dienen gescreend te



**Figuur 3.** MRI-cerebrum na aangekleuren met contrast. A. en B. T1-gewogen opname laat ringvormige aankleuring van de laesies zien. C. T2-gewogen opname toont uitgebreid oedeem.

worden met een CT-thorax omdat pulmonale AVM's ernstige morbiditeit kunnen veroorzaken. Dit geldt bij uitstek voor vrouwen met een kindervens. Behandeling van pulmonale AVM's gebeurt bij voorkeur endovasculair met 'coils' of ballonafsluiting. Indien dit niet goed mogelijk is, is chirurgie een alternatief.<sup>10,11</sup>

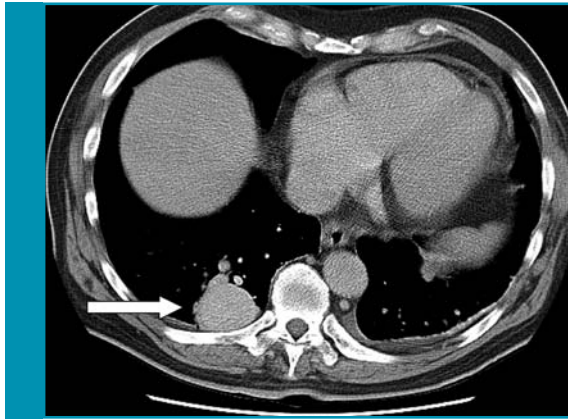
Bij 30–60% van de ROW-patiënten met pulmonale AVM's worden specifieke neurologische verschijnselen gevonden die het gevolg zijn van een polycytemie bij chronische hypoxie.<sup>12</sup> Neurologische complicaties door paradoxale embolievorming zijn weliswaar minder frequent, maar veroorzaken ernstige morbiditeit. Paradoxale embolieën ontstaan doordat de filterfunctie van de longcirculatie bij afwezigheid van een capillairbed is onderbroken. Hierdoor kunnen al dan niet geïnfecteerde embolieën uit de systemische veneuze circulatie of uit het AVM zelf de long passeren, de grote circulatie bereiken en leiden tot een breed scala aan neurologische symptomen.<sup>1-4,13</sup>

Bij de beschreven patiënt heeft waarschijnlijk een geïnfecteerd embolie uit het kaakabces, via de pulmonale AVM, de hersenen bereikt. Om paradoxale embolievorming te voorkomen, is in het geval van niet-steriele ingrepen, antibiotische profylaxe geïndiceerd. Ook na behandeling van de pulmonale AVM wordt antibiotische profylaxe geadviseerd. Bij circa 30% van de patiënten met pulmonale AVM's treden perioden van cerebrale ischemie op, vaak bij jonge patiënten zonder vasculaire risicofactoren.<sup>12,14,15</sup> Epileptische insulten zijn gerelateerd aan de aanwezigheid van abscessen en corticale infarcten (zie Tabel 2, pagina 168).<sup>14</sup> Hersenabscessen treden bij 5–9% van de patiënten met een pulmonale AVM op.<sup>15</sup> De intraveneuze antibiotische behandeling dient minstens 6 weken te bedragen en afhankelijk van het klinische herstel en de mate

van afname van de cerebrale abscessen bij serieel beeldvormend onderzoek, langer te worden gecontinueerd. Normalisering van de infectieparameters bij laboratoriumonderzoek is hiervoor geen betrouwbare parameter.

Cerebrale AVM's komen voor bij 10-20% van de ROW-patiënten. Bij het merendeel van de patiënten betreft het 1 afwijking. Eenderde van de patiënten heeft meer dan 1 afwijking. Patiënten met een bevestigde pulmonale AVM hebben een grotere kans op cerebrale AVM's. Gewoonlijk leiden cerebrale AVM's niet tot klachten. In één derde van de gevallen ontstaan wel symptomen zoals hoofdpijn, epileptische insulten, ischemie in de omgeving van de AVM door een 'steal' effect of bloedingen, waarvan de laatste vaak met ernstige morbiditeit.<sup>4</sup> Voor de gemiddelde cerebrale AVM is de kans op een bloeding 0,5% per jaar. Voor jonge asymptomatische ROW-patiënten is dit zeker een reden om screening naar cerebrale AVM's te laten plaatsvinden met MRI- of angiografisch onderzoek.<sup>16,17</sup> Behandeling van cerebrale AVM's kan endovasculair, microchirurgisch of radiochirurgisch plaatsvinden.<sup>18</sup> Naast AVM's komen ook caverneuze angiomen, durale arterio-veneuze fistels en aneurysmata voor, zowel cerebraal als spinaal.<sup>4,14,15</sup>

Asymptomatische hepatische AVM's komen voor bij 30% van de ROW-patiënten.<sup>4</sup> Slechts bij een klein deel van de patiënten leidt een hepatische AVM tot een significante links-rechtsshunt met een hyperdynamische circulatie. Dit heeft uiteindelijk een pulmonale hypertensie en hartfalen tot gevolg. Behandeling bestaat uit embolisatie of chirurgische excisie, maar in beide gevallen bestaat een hoog complicatierisico en een aanzienlijke kans op recidivering.<sup>4</sup> In geval van een porto-systemische shunt bij een hepatische AVM kan een hepatische encefalopathie of zelfs een hepatisch coma optre-



**Figuur 4.** CT-thorax van een patiënt met de ziekte van Rendu-Osler-Weber. Bolvormige afwijking in de rechteronderkwab (pijl), die kenmerkend is voor een pulmonale AVM.

den.<sup>4</sup> Parkinsonisme door mangaanintoxicatie bij leverfalen is een nog zeldzamere complicatie.<sup>19</sup> Screening van volwassen familieleden van een ROW-patiënt (anamnese, lichamelijk onderzoek, X-thorax,

laboratoriumonderzoek van bloed en urine en arteriëlebloedgasanalyse) wordt aangeraden. De reden is dat ROW vaak pas laat gediagnosticeerd wordt en pulmonale AVM's meestal langdurig asymptomatisch zijn, ernstige morbiditeit en mortaliteit kunnen hebben, maar goed behandelbaar zijn. ROW is een zeldzame aandoening met een wisselende expressie en ernstige pulmonale en cerebrale manifestaties en daarom verdient het aanbeveling patiënten te verwijzen naar een gespecialiseerd centrum of gedurende de follow-up met dit centrum te overleggen.

### Conclusie

De in deze bijdrage beschreven ziektegeschiedenis illustreert hoe ROW kan verlopen indien neurologische complicaties ontstaan.

Met dit artikel is getracht de kennis van ROW en het inzicht in de diverse complicaties te vergroten, en zo diagnostiek, preventie en behandeling van ROW-patiënten in de toekomst te verbeteren.

**Tabel 1.** Klinische criteria van de ziekte van Rendu-Osler-Weber (Curaçao-criteria, 2000).<sup>7</sup>

1. Epistaxis
  - spontane, recidiverende neusbloedingen
2. Multipole teleangiëctasieën op karakteristieke locaties
  - lippen
  - mondholte
  - vingers
  - neus
3. Viscerale betrokkenheid
  - gastro-intestinale teleangiëctasieën
  - pulmonale AVM's
  - cerebrale AVM's
  - spinale AVM's
4. Familieanamnese
  - een eerstegraadsfamilielid met de diagnose ROW volgens deze criteria

*De diagnose ROW is 'definite' als er drie of vier criteria aanwezig zijn, 'possible' of 'suspected' als er twee criteria aanwezig zijn en 'unlikely' als er één criterium aanwezig is. AVM= arterioveneuze malformatie, ROW=ziekte van Rendu-Osler-Weber.*

### Nuttige websites

<http://www.telangiectasia.co.uk>  
<http://www.hht.org/web/>

### Behandeling van ROW-patiënten

St. Antonius Ziekenhuis, Rendu-Osler-Weber-kliniek  
 Koekoekslaan 1  
 3435 CM Nieuwegein  
 Tel: 030 609 24 28  
 E-mail: e.vermorken@antoniushuis.net

Martini Ziekenhuis, Rendu-Osler-Weber-werkgroep  
 Postbus 30033  
 9700 RM Groningen  
 Tel: 050 524 59 10

### Diagnostiek voor ROW

Universitair Medisch Centrum Utrecht  
 Divisie Medische Genetica  
 Sectie DNA Diagnostiek  
 Postbus 85090  
 3508 AB Utrecht  
 Tel: 030 250 42 83  
 E-mail: dnalab@dmg.az.u.nl

Tabel 2. Overzicht van neurologische manifestaties van de ziekte van Rendu-Osler-Weber.<sup>2,12</sup>

Betrokken orgaan (systeem) en locatie	Incidentie	Neurologische manifestatie	Screening/diagnostiek
<b>Longen</b> - AVM  vaak multipel met voorkeurslocatie in onderste kwabben	30%	<i>door polycytemie en hypoxie</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hoofdpijn</li> <li>• verminderde inspannings-tolerantie</li> <li>• duizeligheid</li> <li>• geheugenverlies</li> <li>• concentratiestoornissen</li> <li>• paresthesiën</li> </ul>	anamnese X-thorax saturatiemeting arteriëelbloedgasanalyse CT-thorax angiografie
	6-20%	<i>cerebraal door paradoxale embolie</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CVA</li> <li>• insulten (bij corticale infarcten)</li> <li>• cerebrale abcessen</li> </ul>	CT-cerebrum MRI-cerebrum
<b>CZS (cerebraal of spinaal)</b> - AVM - caverneus angioom - durale arterio-veneuze fistel - aneurysma	15%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hoofdpijn</li> <li>• rugpijn</li> <li>• insulten</li> <li>• infarcten (door 'steal' effect)</li> <li>• bloedingen</li> </ul>	anamnese MRI-MRA angiografie
<b>Lever</b> - AVM	8-16%	<i>door porto-systemische shunt</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hepatische encefalopathie</li> <li>• hepatisch coma</li> </ul> <i>door leverfunctiestoornissen</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• parkinsonisme door mangaanintoxicatie</li> </ul>	anamnese echo/CT-abdomen leverenzymen ammoniak  mangaan in serum/ urine

*AVM= arterioveneuze malformatie, CVA=cerebrovasculair accident, CZS=centrale zenuwstelsel.*

## Referenties

- Haitjema T, Westermann CJ, Overtom TT, Timmer R, Disch F, Mauser H, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu disease): new insights in pathogenesis, complications, and treatment. *Arch Intern Med* 1996;156:714-9.
- Shovlin CL, Letarte M. Hereditary haemorrhagic telangiectasia and pulmonary arteriovenous malformations: issues in clinical management and review of pathogenic mechanisms. *Thorax* 1999;54:714-29.
- Guttmacher AE, Marchuk DA, White RI Jr. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 1995;333:918-24.
- Begbie ME, Wallace GM, Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): a view from the 21st century. *Postgrad Med J* 2003;79:18-24.
- McAllister KA, Grogg KM, Johnson DW, Gallione CJ, Baldwin MA, Jackson CE, et al. Endoglin, a TGF-beta binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1. *Nat Genet* 1994;8:345-51.
- Johnson DW, Berg JN, Gallione CJ, McAllister KA, Warner JP, Helmbold EA, et al. A second locus for hereditary hemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 12. *Genome Res* 1995;5:21-8.
- Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJ, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet* 2000;91:66-7.
- Porteous ME, Burn J, Proctor SJ. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a clinical analysis. *J Med Genet* 1992;29:527-30.
- Haitjema TJ, Van Snippenburg R, Disch FJ, Overtom TT,

- 1 Denk bij het ontstaan van neurologische symptomen bij een patiënt met een onderliggende systeemziekte aan een eventueel verband tussen beide. Bij de ziekte van Rendu-Osler-Weber kunnen neurologische symptomen het gevolg zijn van cerebrale, pulmonale of hepatische arterioveneuze malformaties.
- 2 Het is van belang om cerebrale abscessen die zowel klinisch als radiologisch niet afnemen, langdurig te behandelen met antibiotica.
- 3 Verwijs patiënten met de ziekte van Rendu-Osler-Weber voor advisering, screening en eventuele behandeling naar een gespecialiseerd centrum.

Westermann CJ. Recidiverende epistaxis: soms de ziekte van Rendu-Osler-Weber. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996;140:2157-60.

10. Khurshid I, Downie GH. Pulmonary arteriovenous malformation. *Postgrad Med J* 2002;78:191-7.

11. Cottin V, Plauchu H, Bayle JY, Barthelet M, Revel D, Cordier JF. Pulmonary arteriovenous malformations in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:994-1000.

12. Jessurun GA, Nossent JC. Cerebrovasculaire accidenten op jonge leeftijd bij de ziekte van Rendu-Osler-Weber; een inventariserend onderzoek op de Nederlandse Antillen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992;136:428-31.

13. Haitjema TJ, Overtoom TT, Westermann CJ, Lammers JW. Embolisation of pulmonary arteriovenous malformations: results and follow up in 32 patients. *Thorax* 1995;50:719-23.

14. Moussouttas M, Fayad P, Rosenblatt M, Hashimoto M, Pollak J, Henderson K, et al. Pulmonary arteriovenous malformations: cerebral ischemia and neurologic manifestations. *Neurology* 2000;55:959-64.

15. Maher CO, Piepgras DG, Brown RD Jr, Friedman JA, Pollock BE. Cerebrovascular manifestations in 321 cases of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Stroke* 2001;32:877-82.

16. Easey AJ, Wallace GM, Hughes JM, Jackson JE, Taylor WJ, Shovlin CL. Should asymptomatic patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia (ROW) be screened for cerebral vascular malformations? Data from 22,061 years of ROW patient life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:743-8.

17. Mandzia J, Henderson K, Faughnan M, White R Jr. Compelling reasons to screen brain in ROW. *Stroke* 2001;32:2957-8.

18. Maarouf M, Runge M, Kocher M, Zabringer M, Treuer H, Sturm V. Radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Neurology* 2004;63:367-9.

19. Yoshikawa K, Matsumoto M, Hamanaka M, Nakagawa M. A case of manganese induced parkinsonism in hereditary haem-

orrhagic telangiectasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1312-4.

Ontvangen 1 november 2004, geaccepteerd 15 februari 2005.

#### Correspondentieadres auteurs:

**Mw. drs. N.C. Voermans, neuroloog in opleiding**

**Prof. dr. B.G.M. van Engelen, neuroloog**

Universitair Medisch Centrum St Radboud  
Afdeling Neurologie, 326

Postbus 9101

6500 HB Nijmegen

E-mail: n.voermans@neuro.umcn.nl

**Drs. A.C. Koetsveld, neurochirurg**

Neurochirurgisch Centrum, 309

**Drs. F.H.W. Hermens, longarts in opleiding**

Canisius Wilhelmina Ziekenhuis

Postbus 9015

7500 GS Nijmegen

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële vergoeding: geen gemeld.