

Cerebrovasculaire malformaties bij hereditaire hemorrhagische teleangiëctasieën

T R E F W O O R D E N

HEREDITAIRE HEMORRAGISCHE TELEANGIËCTASIEËN; ZIEKTE VAN RENDU-OSLER-WEBER; CEREBROVASCULAIRE MALFORMATIES; ARTERIO- VENEUZE MALFORMATIE; BLOEDINGSRISICO.

door R.B. Willemse, C.J.J. Westermann en W.P. Vandertop

Samenvatting

Hereditaire hemorrhagische teleangiëctasieën (HHT), ofwel de ziekte van Rendu-Osler-Weber, is een zeldzame autosomaal dominante aandoening, gekenmerkt door multipole teleangiëctasieën op huid en slijmvliezen eventueel in combinatie met vasculaire malformaties in diverse orgaan-systemen. De aandoening is geassocieerd met mutaties van minstens twee genen.

Cerebrovasculaire malformaties (CVM) zijn verantwoordelijk voor ongeveer eenderde van de neurologische morbiditeit en mortaliteit bij HHT. Het overige deel wordt veroorzaakt door cerebrale complicaties, ten gevolge van pulmonale arterioveneuze malformaties. Patiënten met HHT hebben een relatief grote kans (5-23%) op de aanwezigheid van een CVM. De grootste groep bestaat uit arterioveneuze malformaties (AVMs), gevolgd door teleangiëctasieën. Veneuze angiomen en sacculaire aneurysmata zijn bijzonder zeldzaam. De AVMs zijn frequent multipel (30-50%), voornamelijk klein (<3cm) en corticaal gelokaliseerd. Patiënten met HHT en een cerebraal AVM lijken een lager bloedingsrisico te hebben dan sporadisch gevonden AVMs in de algemene populatie.

(Ned Tijdschr Neurol 2002;6:472-476)

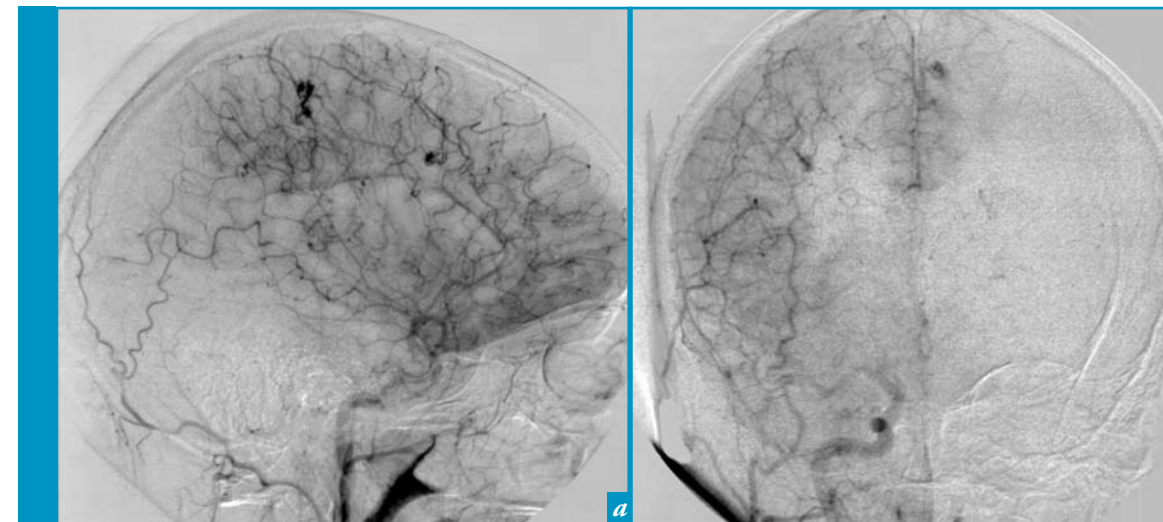
Inleiding

Hereditaire hemorrhagische teleangiëctasieën (HHT), beter bekend als de ziekte van Rendu-Osler-Weber, is een zeldzame aandoening met een autosomaal

dominant overervingspatroon. De ziekte wordt gekenmerkt door het voorkomen van multipole teleangiëctasieën op de huid en slijmvliezen en vasculaire malformaties in diverse organen, die kunnen leiden tot bloeding complicaties. De diagnose wordt voorsnog gesteld op basis van epistaxis, teleangiëctasieën op de huid en slijmvliezen, orgaanlocalisatie en familiair voorkomen. Recidiverende epistaxis is het meest voorkomende verschijnsel, ofschoon ook gastro-intestinale bloedingen, hemoptoë, hematurie en intracranieële bloedingen kunnen voorkomen.¹⁻³ Met name de pulmonale arterioveneuze malformaties (PAVMs) met paradoxale embolieën en de cerebrovasculaire malformaties (CVMs) met bloedingen veroorzaken belangrijke neurologische morbiditeit en mortaliteit bij HHT.⁴⁻⁶ In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de CVMs die kunnen voorkomen bij HHT in relatie tot de klinische presentatie en eventuele implicaties voor behandeling.

Genetische achtergrond

HHT is een aandoening met een autosomaal dominant overervingspatroon, met hoge penetrantie (97%), maar met een zeer variabele expressie, hetgeen een zeer heterogeen ziektebeeld veroorzaakt. De prevalentie is ongeveer 1 per 10.000 individuen, echter er zijn geografische verschillen, zoals op de Nederlandse Antillen waar de prevalentie 7-8 per 10.000 is.⁷ Moleculair genetisch onderzoek heeft thans een tweetal genen opgeleverd, dat geassocieerd is met HHT. HHT type-1 is geassocieerd met mutaties op chromosoom 9q33-34, waarbij het gemuteerde gen werd geïdentificeerd als endogline, een membraangebonden glycoproteïne met een hoge mate van expressie op endotheel. Tot dusver zijn er 29 verschillende mutaties gevonden van dit gen.^{8,9} HHT type-2 is geassocieerd met mutaties op chromosoom 12q, van het ALK-1 gen (activin receptor-like kinase), een membraanreceptor op endotheel.¹⁰ De huidige gegevens suggereren dat HHT type-1 families een beduidend hogere incidentie hebben van pulmonale AVMs ten opzichte van type-2 families (29 versus 2,9%).¹¹ Waarschijnlijk geldt dit ook voor CVMs, daar patiënten met een PAVM meer kans lijken te hebben op de aanwezig-



Figuur 1. Laterale carotis-angiografie opname rechts, waarbij laat in de arteriële fase, een tweetal kleine laag-gradige AVMs zichtbaar zijn (a). Ap-opname, waarbij beide AVMs vanuit rechts worden gevoed (b).

heid van een CVM.¹² Op dit moment is het nog onduidelijk hoe deze genetische afwijkingen kunnen leiden tot vasculaire malformaties.

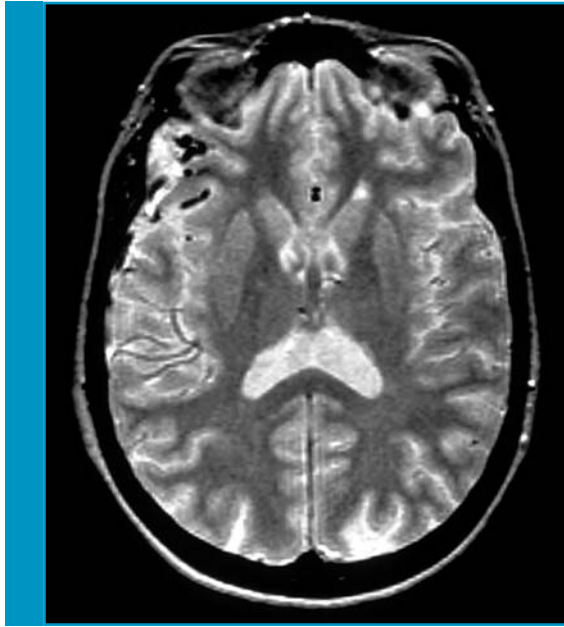
Neurologische manifestaties

De prevalentie van neurologische symptomen varieert van 8 tot 27%, en wordt in ongeveer tweederde van de gevallen veroorzaakt door PAVMs. Paradoxale embolieën via PAVMs (met een rechts-links shunt) kunnen aanleiding geven tot cerebrale ischemie of infarcten, en verder kunnen geïnfecteerde embolieën leiden tot hersenabcessen. Door systemische hypoxie kan cerebrale schade optreden als gevolg van pulmonale rechts-links arterioveneuze shunting, lucht embolieën en secundaire polycytemie.⁵ Het overige eenderde deel van de neurologische symptomatologie wordt veroorzaakt door cerebrale of spinale vasculaire malformaties.^{4,6} CVMs kunnen bij patiënten veelal asymptomatisch blijven of aanleiding geven tot hoofdpijn, epileptische insulten, intracerebrale en subarachnoïdale bloedingen.¹² Atypische hoofdpijn of migraine komt bij ongeveer 25-50% van de patiënten met HHT voor.^{12,13} Het is nog onduidelijk of deze relatief hoge prevalentie werkelijk geassocieerd is met CVMs. Epilepsie komt bij 16-33% van de patiënten met HHT en een CVM voor.¹² Intracranieële, dat wil zeggen parenchymateuze en subarachnoïdale bloedingen komen bij 1-2% van de patiënten met HHT voor, waarbij het functionele herstel over het algemeen goed is.^{6,12}

Ofschoon er bij kinderen met HHT intracranieële bloedingen zijn beschreven op basis van een AVM, zijn de resultaten thans nog onvoldoende om het specifieke risico bij kinderen op neurologische complicaties als gevolg van een CVM te kunnen inschatten.¹⁴ Echter, indien AVMs worden beschouwd als een congenitale aandoening, zal de prevalentie en het bloedingsrisico overeenkomen met dat van volwassenen. PAVMs zijn hoofdzakelijk beschreven bij adolescenten en volwassenen en veroorzaken in 32% van de patiënten (sub)corticale infarcten.⁵

Cerebrovasculaire malformaties

De belangrijkste CVMs die kunnen voorkomen bij HHT zijn de teleangiëctasieën en AVMs. Tot voor kort was er weinig bekend over het voorkomen van CVMs bij HHT en de klinische implicaties. Echter, door een aantal grotere gerichte aanvullende onderzoeken is er meer duidelijk geworden over de prevalentie en het natuurlijk beloop. Het betreft in ieder geval een heterogene groep vasculaire malformaties met betrekking tot klinische presentatie, radiologische aspecten en natuurlijk beloop. De CVMs die kunnen voorkomen bij HHT zijn: teleangiëctasieën, AVMs, veneuze angiomen en aneurysmata. Capillaire teleangiëctasieën zijn kleine laesies, bestaande uit gedilateerde capillairen tussen het hersenparenchym, waarbij er soms sprake kan zijn van een beperkte arterioveneuze shunting. Deze laesies worden bij 16-24% van de patiënten met CVMs gevonden, eventueel in combinatie



Figuur 2. Transversale T2-gewogen MRI-afbeelding met flow-voids van een corticaal gelegen AVM, direct achter de rechter orbita net boven de fissura Sylvii.

met andere CVMs.⁴

Veneuze angiomen bestaan uit één of meerdere gedilateerde venen, zonder aanwijzingen voor pathologische arteriën. Bij HHT zijn deze afwijkingen zeldzaam, minder dan 1% van de CVMs.¹⁵ Verreweg de belangrijkste groep CVMs bij HHT bestaat uit arterioveneuze malformaties, welke worden gedefinieerd als een netwerk van bloedvaten met arterioveneuze shunting in een centrale nidus, gevormd door één of meerdere convergerende arterieele voeders en één of meerdere drainerende venen, zonder de aanwezigheid van een capillair netwerk. Ongeveer 5-16% van de patiënten hebben een cerebraal AVM, dit in tegenstelling tot AVMs in de algemene populatie (0,6%).^{12,15,16}

Met een prevalentie van 5-16% hebben patiënten met HHT een significant groter risico op de aanwezigheid van een AVM, in vergelijking met de algemene populatie.^{12,15} Hierbij moet opgemerkt worden dat de werkelijke prevalentie mogelijk nog hoger ligt, omdat de gebruikte gerichte aanvullende onderzoeken (MRI en intraveneuze subtractie-angiografie) met name kleine AVMs die frequent voorkomen bij HHT, kunnen missen.

Multipole AVMs zijn bijzonder zeldzaam, en komen slechts voor bij 1% van de gevonden AVMs, indien er geen onderliggende systemische aandoening is.¹⁷ Bij HHT echter, komen multipole AVMs frequent voor, tot in 30-50% van de gevallen.^{12,17} Dit impli-

ceert dat, indien bij een patiënt meerdere AVMs worden gevonden, de diagnose HHT ernstig moet worden overwogen.

Sacculaire aneurysmata zijn bijzonder zeldzaam bij HHT. Aneurysmata kunnen voorkomen in combinatie met AVMs, waarbij een aneurysma ontstaat op de arteriële voeder. Dit komt bij 3-17% van de normale AVMs voor. Echter, bij HHT is dit slechts casuïstiek.⁴ Mogelijk dat dit te maken heeft met het feit, dat de meeste AVMs bij HHT angiografisch gekenmerkt worden door een lage bloedstroom.¹²

Radiologische aspecten

De belangrijkste en meest opvallende radiologische bevinding bij HHT is het feit dat AVMs multipel voorkomen (Figuur 1, op pagina 473). Een andere specifieke bevinding is de corticale lokalisatie in meer dan 90% van de gevallen (Figuur 2).¹⁸

De meeste AVMs bij HHT, die met conventionele cerebrale angiografie zijn onderzocht (meer dan 90%) zijn laaggradig volgens de Spetzler-Martin classificatie¹⁹, dat wil zeggen dat de afmetingen kleiner zijn dan drie centimeter, dat ze zich meestal in niet-eloquente hersengebieden bevinden en dat meer dan 80% oppervlakkige veneuze drainage heeft.¹²

De gevonden prevalenties hangen af van het soort onderzoek. Bij CT-onderzoek wordt in 5% van de gevallen een AVM gevonden²⁰ en bij MRI-onderzoek 16%.¹⁵ Conventionele cerebrale angiografie blijft uiteraard de gouden standaard, maar deze methode komt voor routinematig onderzoek niet in aanmerking. Derhalve is het goed mogelijk dat de werkelijke prevalentie van CVMs in het algemeen en AVMs in het bijzonder, hoger ligt dan thans verondersteld wordt. Met betrekking tot de waarde van de MR-angiografie zijn er nog geen vergelijkende studies met conventionele angiografie.

Natuurlijk beloop en bloedingsrisico

Capillaire teleangiëctasieën en veneuze angiomen zijn klinisch nagenoeg asymptomatisch.

Het belangrijkste risico op een intracranieële bloeding wordt gevormd door de AVMs.

Voor ongeruptureerde AVMs in de algemene populatie lijkt er een bloedingsrisico te bestaan van ongeveer 2% per jaar, met de kans op een recidief bloeding tot wel 18%.¹⁶ Het is nog onduidelijk of het natuurlijk beloop van AVMs bij HHT overeenkomt met dat van sporadische AVMs. Uit een drietal

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 Patiënten met HHT hebben 5–16% kans op de aanwezigheid van een cerebraal AVM.
- 2 AVMs komen in 30-50% van de gevallen multipel voor bij HHT en zijn in meer dan 90% van de gevallen corticaal gelegen.
- 3 Overweeg bij iedere patiënt met multipole cerebrale AVMs de diagnose HHT.
- 4 Het bloedingsrisico van cerebrale AVMs bij HHT (ongeveer 0,7% per jaar) lijkt lager te liggen dan bij sporadische AVMs (ongeveer 2% per jaar).
- 5 Overweeg bij een hersenabces de diagnose HHT met een pulmonaal AVM.

grotere series is de prevalentie van intracranieële bloedingen 0–2%.^{6,12,15} Bij analyse van het bloedingsrisico, waarbij zowel het aantal patiëntjaren en het aantal laesiejaren gezien de frequente multiplicititeit worden meegewogen, blijkt dat het jaarlijkse bloedingsrisico op een intracranieële bloeding waarschijnlijk laag is, tot ongeveer 0,7% per jaar.¹² Het is niet bekend of de AVMs bij HHT, als uiting van een genetische aandoening, werkelijk een andere subpopulatie vormen met een lager bloedingsrisico of dat er sprake is van selectiebias. Immers, gerichte aanvullende onderzoeken bij asymptomatische patiënten hebben invloed op het bloedingsrisico, evenals het feit dat de meeste onderzochte HHT-patiënten jong zijn, terwijl de meeste AVMs pas symptomatisch worden vanaf het 40e jaar. Over de kans op recidiefbloedingen bij HHT zijn geen gegevens bekend.

Screening en behandeling

Op dit moment is er geen consensus of men patiënten met HHT moet screenen op de aanwezigheid van een AVM. Enerzijds is het bloedingsrisico van deze AVMs laag en het functionele herstel na een intracranieële bloeding goed. Anderzijds, hebben patiënten met HHT een hoge prevalentie van (multipole) AVMs, welke gemakkelijk niet-invasief kunnen worden aangetoond met behulp van MRI-onderzoek. Voor de behandeling van AVMs bestaan er verschillende mogelijkheden: micro-chirurgische excisie, endovasculaire embolisatie, stereotactische radiochirurgie of een combinatie hiervan. Hoewel kleine laaggradige AVMs, die frequent voorkomen bij HHT, met goed succes neurochirurgisch kunnen worden behandeld, is de multiplicititeit een probleem.¹⁹ Endovasculaire behandeling is voor de meeste AVMs

bij HHT geen goede behandelingsoptie, op grond van de grootte (< 3cm) en de lage bloedstroom. Stereotactische radiochirurgie lijkt een goede optie, omdat het meestal om kleine AVMs gaat en omdat meerdere AVMs tegelijkertijd kunnen worden behandeld. In het algemeen kent deze behandeling van AVMs weinig complicaties en een goede kans op obliteratie (65-90%).^{21,22} Het specifieke succes van radiochirurgie van AVMs bij HHT is niet bekend. Op grond van de relatief hoge prevalentie van (kleine) AVMs bij HHT en het feit dat AVMs in het algemeen meestal goed te behandelen zijn met weinig complicaties, is te overwegen om patiënten met HHT eenmalig te onderzoeken. Daartoe zou men dan een MRI kunnen verrichten, eventueel gevolgd door een MR- of conventionele angiografie, als er aanwijzingen zijn voor één of meerdere CVMs. Of men bij een negatieve MRI tot een vervolgonderzoek moet besluiten blijft onzeker.

Conclusie

Hereditaire hemorragische teleangiëctasieën (ziekte van Rendu-Osler-Weber) is een zeldzame autosomaal dominante vasculaire dysplasie met een hoge prevalentie van pulmonale en cerebrovasculaire malformaties, meestal arterioveneuze malformaties. Neurologische complicaties bij HHT worden voor tweederde bepaald door complicaties van de pulmonale AVMs. De cerebrale AVMs zijn frequent multipel (30-50%), voornamelijk klein (< 3 cm) en corticaal gelokaliseerd. Het bloedingsrisico van AVMs bij HHT lijkt lager te zijn dan bij cerebrale AVMs, die gevonden worden bij patiënten zonder onderliggende systemische aandoening. Er is geen consensus of men patiënten met AVMs bij HHT moet screenen en behandelen.

Referenties

1. AAsar OS, Friedman CM, White RI Jr. The natural history of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope* 1991;101:977-80.
2. Guttmacher AE, Marchuk DA, White RI Jr. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 1995;333:918-24.
3. 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.
4. Roman G, Fisher M, Perl DP, Poser CM. Neurological manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber disease): report of 2 cases and review of the literature. *Ann Neurol* 1978;4:130-44.
5. 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.
6. 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.
7. Westermann CJ, Rosina AF, Vries de V, Coteau de PA. The prevalence and manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia in the Afro-Caribbean population of the Netherlands Antilles: a family screening. *Am J Med Genet* 2002 (in press)
8. Shovlin CL, Hughes JM, Scott J, Seidman CE, Seidman JG. Characterization of endoglin and identification of novel mutations in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Hum Genet* 1997; 61:68-79.
9. Cymerman U, Vera S, Pece-Barbara N, Bourdeau A, White RI Jr, Dunn J et al. Identification of hereditary hemorrhagic telangiectasia type 1 in newborns by protein expression and mutation analysis of endoglin. *Pediatr Res* 2000;47:24-35.
10. 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.
11. Berg JN, Guttmacher AE, Marchuk DA, Porteous ME. Clinical heterogeneity in hereditary haemorrhagic telangiectasia: are pulmonary arteriovenous malformations more common in families linked to endoglin? *J Med Genet* 1996;33:256-7.
12. Willemsse RB, Mager JJ, Westermann CJ, Overtom TT, Mauser H, Wolbers JG. Bleeding risk of cerebrovascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Neurosurg* 2000;92:779-84.
13. Steele JG, Nath PU, Burn J, Porteous ME. An association between migrainous aura and hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Headache* 1993;33:145-8.
14. Morgan T, McDonald J, Anderson C, Ismail M, Miller F, Mao R et al. Intracranial hemorrhage in infants and children with hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome). *Pediatrics* 2002;109:E12.
15. Fulbright RK, Chaloupka JC, Putman CM, Sze GK, Merriam MM, Lee GK et al. MR of hereditary hemorrhagic telangiectasia: prevalence and spectrum of cerebrovascular malformations. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:477-84.
16. Al-Shahi R, Warlow C. A systematic review of the frequency and prognosis of arteriovenous malformations of the brain in adults. *Brain* 2001;124:1900-26.
17. Putman CM, Chaloupka JC, Fulbright RK, Awad IA, White RI Jr, Fayad PB. Exceptional multiplicity of cerebral arteriovenous malformations associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome). *AJNR Am J Neuroradiol* 1996;17:1733-42.
18. Matsubara S, Mandzia JL, ter Brugge K, Willinsky RA, Faughnan ME, Manzia JL. Angiographic and clinical characteristics of patients with cerebral arteriovenous malformations associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:1016-20.
19. Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1986;65:476-83.
20. White RI Jr, Lynch-Nyhan A, Terry P, Buescher PC, Farmlett EJ, Charnas L et al. Pulmonary arteriovenous malformations: techniques and long-term outcome of embolotherapy. *Radiology* 1988;169:663-9.
21. Pollock BE, Flickinger JC, Lunsford LD, Maitz A, Kondziolka D. Factors associated with successful arteriovenous malformation radiosurgery. *Neurosurgery* 1998;42:1239-44.
22. Schlienger M, Atlan D, Lefkopoulos D, Merienne L, Touboul E, Missir O et al. Linac radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations: results in 169 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:1135-42.

Correspondentie-adres auteurs:

Drs. R.B. Willemsse, arts-assistent neurochirurgie

Prof. Dr. W.P. Vandertop, neurochirurg

Vrije Universiteit medisch centrum
Afdeling Neurochirurgie
De Boelelaan 1117
1081 HV Amsterdam
Tel.: 020-4443714
E-mail : r.willemsse@vumc.nl

Dr. C.J.J. Westermann, longarts

St. Antonius Ziekenhuis
Afdeling Longziekten
Koekoekslaan 1
3435 CM Nieuwegein

Correspondentie gaarne richten aan de eerste auteur.