

**Tab. 1.** Diagnostická kritéria hereditární hemoragické teleangiectázie „Curaçao criteria“ dle Shovlina (8) poprvé zveřejněná v roce 2000 a v roce 2021 stále platná

Kritérium	Popis kritéria
Epistaxe	Spontánní a opakovaná
Teleangiectázie	Mnohočetné, charakteristická místa výskytu jsou: rty, dutina ústní, prsty, nos
Viscerální příznaky	Teleangiectázie v gastrointestinální trubici Arteriovenózní malformace v oblasti plic, jater, mozku, páteře – míchy
Rodinná anamnéza	U příbuzných prvního stupně se vyskytují hemoragické teleangiectázie a HHT odpovídající těmto kritériím
<i>Pokud jsou přítomny tři či více příznaků, je diagnóza jednoznačná. Pokud jsou přítomna jen dvě kritéria, je diagnóza pravděpodobná</i>	

který může vyústit do srdečního selhání. V plicních arteriovenózních malformacích (PAVM) obchází krev filtraci plicním kapilárním řečištěm, a tak se mohou infikované mikrotromby dostat z oblasti dolní duté žíly třeba do mozku. Cerebrální arteriovenózní malformace (CAVM) mohou způsobovat krvácení do mozku.

HHT je velmi vzácná choroba. I mezinárodní doporučení pro tuto nemoc vychází zřídka, první vyšlo v roce 2009, druhé a zatím poslední bylo vydáno až v roce 2020 (Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (1), které je dostupné na adrese: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32894695/>) a v roce 2021 se objevila jeho stručnější verze v časopise Blood (2).

## Epidemiologie HHT

Údaje o prevalenci HHT se v jednotlivých publikacích liší. Mezinárodní doporučení pro léčbu HHT z roku 2020 uvádí prevalenci 1 případ na 5000 osob, neboli 20/100 000 (1). Jiná recentní epidemiologická studie z USA uvádí postupně se zvyšující prevalenci z 6,1/100 000 na 12,1/100 000 osob, přičemž nejvyšší nárůst pozorovali ve věkové skupině 18 až 29 let a pak u osob starších 60 (3).

Pokud bychom aplikovali výše uvedená epidemiologická data, tak by v ČR mohlo žít 1 200 až 2 000 osob mezi 10 mil. obyvatel. Vlastní data z ČR neznáme.

U pacientů bez odpovídajícího skríninku cévních malformací a jejich léčby tato choroba významně zkracuje délku života. To dokládá retrospektivní studie z centra ve Winnipegu (Kanada), která zahrnuje 225 pacientů s HHT, z nichž 95 % neprošlo skríninkovými vyšetřeními pro postižení orgánů, a 225 kontrolních osob bez HHT. Jednalo se o stejně postižené rodiče pacientů s HHT sledovaných v centru ve Winnipegu. Medián délky života pacientů s HHT byl 73,3 roku, zatímco v kontrolní skupině byl 76,6 let. Osoby s ACVRLK1 mutací měly normální délku života, zatímco pacienti s mutací endoglinu zemřeli o 7,1 roku dříve než kontrolní osoby. ( $p=0,024$ ). Ženy s mutací endoglinu měly délku života o 9,3 roku kratší než ženy kontrolní skupiny ( $p=0,04$ ) (4). Hlavně neošetřené cévní malformace v mozku mohou způsobovat předčasnou smrt (5).

Pro další analýzu z Winnipegu byly vybrány osoby s HHT, které byly sledovány a léčeny ve specializovaných centrech pro tuto nemoc. V této skupině nepopisují statisticky významné rozdíly v délce přežití,

ve skupině s HHT byla očekávaná délka života 75,9 roku, v kontrolní skupině 79,3 roku. Uvádějí, že chronické gastrointestinální krvácení, anémie a symptomatické jaterní cévní malformace jsou stále asociovány se zvýšenou mortalitou oproti průměrné populaci. Naproti tomu při odpovídajícím skríninku a léčbě PAVM a CAVM již nezpůsobují zvýšenou mortalitu (6).

## Patofyziologie a diagnostická kritéria HHT

HHT je charakterizována postupnou tvorbou nových a teleangiectází, které postihují kůži, slizniční povrchy, plíce, mozek, celou trávicí trubici (gastrointestinální trakt) a játra, lze je však detekovat v kterémkoliv orgánu. Teleangiectázie vznikají z dilatovaných postkapilárních venul, které se rozšiřují a anastomozují se sousedními arterioly, takže nakonec krevní tok neteče přes kapiláry, ale rovnou přes nově vytvořenou arteriovenózní komunikaci. Tyto morfy mohou tvořit diskrétní izolované arteriovenózní malformace (AVM), nebo se mohou slévat do difúzních AVM či ploch s difúzními teleangiectázemi.

Prvním příznakem nemoci obvykle bývá epistaxe. První ataky epistaxe přicházejí u postižených osob po dvanáctém roce života a ve 40 letech již trpí epistaxí 100 % postižených. Interval od první epistaxe do výsevu viditelných teleangiectází v obličeji, v ústech a na končetinách se pohybuje mezi 5–30 roky. Pacienti často udávají, že viditelných teleangiectází si všimli obvykle až ve třetí dekádě života (7).

AVM postihují individuálně v různé míře všechny orgány. Plicní parenchym (PAVM) bývá postižen u 33 % pacientů, trávicí trubice (jícn a gastrointestinální trakt) u 44 % a játra (HAVM) u 17 % nemocných. Postižení mozku (CAVM) bývá diagnostikováno až u 15–23 % nemocných (7).

Pro stanovení diagnózy byla v roce 2000 přijata klinická kritéria uvedená v tabulce 1, která jsou stále platná i v roce 2021. V publikacích se označují jako „Curaçao criteria“. Tato kritéria jsou založena čistě na klinice, nevyžadují genetickou či molekulárně biologickou analýzu, i když i tato možnost detekce nemoci existuje (8).

## Genetická a molekulárně biologická klasifikace

HHT je autosomálně dominantně dědičná choroba. Sporadické mutace vedoucí k této nemoci jsou řídké. Většinu případů (87 %) tvoří dva typy níže popsaných genetických poruch, v současnosti je však známo pět genetických defektů, které mohou tento způsobit klinické projevy HHT:

- HHT typ 1 je důsledkem mutace genu pro *endoglin (ENG)*,
- HHT typ 2 je důsledkem mutace genu nazvaného: *activin receptor-like kinase 1 gene (ACVRLK1)*.

V současnosti je známo 470 variant mutací *ENG* a 375 variant mutací *ACVRLK1* genu. Pokud je vyšetření mutací *ENG* and *ACVRLK1* negativní, je třeba provést sekvenování *Smad4* genu (*SMAD4*, *MADH4*). Mutace v tomto genu jsou nalézány u 1 až 2 % případů HHT. Existuje totiž překryvný syndrom HHT a juvenilní polypózy (*juvenile polyposis-HHT overlap syndrome*) s mutací *Smad4* genu, který tvoří asi 1–2 % všech HHT případů v populaci. Tyto tři geny kódují proteiny pro signální cestu *transforming growth factor-beta (TGF-β)*. Přesný mechanismus, jak tyto

genetické defekty ovlivňují angiogenezi, není znám. Pravděpodobně naruší rovnováhu proangiogenní a antiangiogenní signalizace v cévách ve prospěch proangiogenní.

- HHT typ 3 je asociován s mutací v lokusu 5q31.3-q32,
- HHT typ 4 je asociován s mutací v lokusu 7p14.

U HHT typu 3 a 4 zatím nejsou definovány specifické geny, k jejich změně dochází při uvedené mutaci,

- HHT typ 5 je dáván do souvislosti s mutací „growth differentiation factor 2 gene (*GDR-2*, *BMP-9*)“, která se také podílí na angiogenezi, byla popsána u osoby s vaskulárními anomáliemi podobnými HHT (9, 10, 11).

PAVM a CAVM jsou častější u HHT typu 1 (HHT-1), zatímco HAVM a plicní hypertenze jsou častěji pozorovány u typu HHT typu 2 (HHT-2). V míře gastrointestinálního krvácení se HHT-1 a HHT-2 neliší (12). Analýza z roku 2020 uvádí, že PAVM jsou diagnostikovány asi u 60 % pacientů s HHT-1 a jen u 5–10 % pacientů s HHT-2. CAVM jsou diagnostikovány u 8–16 % pacientů s HHT-1 jen u 0,5–1,5 % pacientů s HHT-2. (10).

Znalost mutace, která způsobila HHT, nemá žádný vliv na rozsah skríninkových vyšetření a léčebných postupů u individuálních pacientů. Jedinou výjimkou z tohoto pravidla jsou pacienti s překryvným syndromem juvenilní polypózy a HHT, kteří vyžadují pravidelné kolonoskopické prohlídky (skrínink) kolorektálního karcinomu. Dále u nich byly popsány i další defekty, rozšíření kořene aorty, chlopenní insuficience a aortální disekce (1, 2, 10,12).

## Orgánové projevy HHT

### Anémie z nedostatku železa

Tento typ anémie běžně provází HHT. Příčinou jsou krevní ztráty krvácením ze sliznic zažívacího traktu, případně z nosní sliznice. Asi u 5 % pacientů dochází k závažným hemoragiím z uvedených sliznic. V krevním obraze je pak mikrocytární anémie s nízkou hladinou ferritinu i železa.

Ferritin však nemusí u těchto pacientů vždy spolehlivě odrážet dostatek či nedostatek železa v organismu, protože často tito pacienti mívají zánětlivou reakci organismu a tím i zánětem zvýšenou hladinu ferritinu (7).

### Krvácející teleangiectázie v nosní sliznici

Nemoc obvykle začíná krvácením z nosu, které je způsobeno postižením nosní sliznice teleangiectázemi. Krvácení zpočátku nenápadné se stále opakuje ve větší a větší intenzitě a v pokročilých stadiích nemoci může být tak intenzivní, že ohrozí život nemocného vykrvácením (1, 2, 7). Teleangiectázie sice jsou viditelné i na kůži rukou, ale kožní projevy obvykle nepůsobí komplikace. Podrobnosti uvádí Nevoralová (13).

### Cerebrovaskulární a spinální arteriovenózní malformace (CAVM a SAVM)

CAVM mohou způsobit epilepsii, transitorní cévní mozkové příhody, případně závažné mozkové příhody anebo krvácivé komplikace v ob-

lasti mozku a míchy. Mozek mimoto může být postižen vaskulárními emboly při PAVM, jak je dále uvedeno. V oblasti mozku a míchy bývají u pacientů s dlouhodobějším průběhem HHT detekovány CAVM a SAVM až v 15–23 %. Proto se doporučuje provádět u pacientů s klinickými příznaky této nemoci screeningové vyšetření pomocí magnetické rezonance (MR), případně MR angiografie (MRA) které může odhalit potenciálně léčitelné CAVM v CNS, které by při spontánním krvácení mohly poškodit svého nositele (způsobit krvácení či kompresi nervové tkáně, což způsobí bolest hlavy anebo další neurologické příznaky). CT zobrazení v této indikaci se již nepoužívá pro vyšší radiační dávku a nižší rozlišení). Konvenční katetrizační angiografie je nahrazena MR, snad s výjimkou takzvaných mikroAVM.

Riziko krvácení z CAVM se u těchto pacientů uvádí 0,5 % za rok. Standardním postupem pro diagnostiku je MR angiografie, případně s aplikací kontrastní látky (gadolinia).

Pokud se prokáže CAVM, která by mohla ohrozit svého nositele, pak je na zvažení neurochirurgická resekce, stereotaktické radiochirurgické ošetření, embolizace nebo kombinace těchto postupů (14, 15).

### Plicní arteriovenózní malformace (PAVM)

PAVM se objevují asi u 33 % (7), jiné práce udávají jiné frekvence této komplikace (15–50 %) (1, 2, 3) pacientů s HHT. Ze všech diagnostikovaných PAVM je asi 70 % způsobeno touto nemocí, a proto by se u všech pacientů, u nichž se diagnostikují PAVM, mělo pomýšlet právě na tuto chorobu. PAVM mohou způsobit:

- septické či sterilní emboly směřující do mozku mozku a dalších orgánů s následujícím poškozením,
- hemoptýzu,
- dušnost,
- hypoxemii.

Tím, že cévní malformace umožní průtok krve přímo z arterioly do plicní žíly, bez nutnosti projít plicními kapilárami, se naruší filtrační efekt plicního kapilárního řečiště. Bakterie, ale i tromby, případně infikované mikrotromby mohou projít PAVM do systémového oběhu, aniž by uvízly v plicní kapilární síti a způsobit závažné komplikace. K typickým patří mozkové abscesy či uzávěr mozkových tepen s odpovídajícími neurologickými příznaky. Z tohoto důvodu se doporučuje u těchto pacientů antibiotická profylaxe při všech výkonech, kdy by mohla vzniknout bakteriémie.

Vzhledem ke své vzácnosti se pořád stává, že tato choroba zůstane dlouho nerozpoznána. Z toho důvodu je diagnóza této nemoci někdy stavena až v době vzniku mozkových abscesů, jak popsal v naší literatuře Polák v roce 2012 a Hanoun v roce 2015 (16, 17).

Další komplikací, kterou mohou PAVM způsobit, je hemoptýza. V případě umístění PAVM v blízkosti pleurální dutiny může vzniknout hemotorax (18, 19).

U pacientů s HHT s nebo bez průkazu PAVM může vzniknout plicní hypertenze, kterou lze jen obtížně řešit (20, 21).

V případě závažného zkratu může hypoxemie v oblasti ledvin způsobit polyglobulii, která se nesmí zaměnit s primární polycytemií.

Proto se má provést u nově diagnostikovaných pacientů s HHT vhodný dostupný skrínink AVM od horní hrudní apertury pod úroveň