

bránice metodou CT zobrazení s cílem detekovat PAVM, a pokud jsou prokázány a pokud je průměr přívodné arterie do aneurysmatu nejmeně 3 mm, zvážit lokální (embolizační) léčbu.

Zkušenosti s diagnostikou a léčbou PAVM se opakovaně publikovali i čeští autoři (22, 23, 24).

### Kardiální problémy způsobené arteriovenózními malformacemi

Arteriovenózní spojky (nejčastěji HAVM) zkracují, a tedy zrychlují krevní oběh. Hyperkinetický oběh může vést k srdečnímu selhání. Klinické příznaky jsou podobné jako u srdečního selhání jiné etiologie: netolerance námahy, dušnost, únava. Laboratorním průkazem je srdeční výdej vyšší než 8 litrů/minutu, nebo kardiální index větší než 3,9 litrů/minutu/m<sup>2</sup>, ejekční frakce větší než 50 % a saturace venózní krve kyslíkem větší než 75 %. V důsledku hyperkinetického oběhu může dojít i k dilataci vaskulárního řečiště. Pokles rezistence zvyšuje tepovou frekvenci a minutový srdeční výdej. A to vše může vyústit do srdečního selhání při zvýšeném minutovém výdeji. Anémie může přispět k akceleraci tachykardie a zvýšení minutového objemu a přispět tak k srdečnímu selhání (25, 26). V české literatuře byla popsána kvantifikace pravo-levého zkratu u pacientky s mnohočetnými PAVM (27).

### Gastrointestinální krvácení

Asi 80 % pacientů s HHT má teleangiektázie v žaludku a v tenkém střevě. Jsou dobře viditelné při endoskopickém vyšetření. V klinické studii bylo také prokázáno, že značný přínos má vyšetření polknutou videokapslí (28), ale lze použít i další metody, jak je popisuje česká (29–32) i mezinárodní literatura.

Teleangiektázie v žaludku, duodenu a v tenkém střevě jsou častější než teleangiektázie ve střevě tlustém. Symptomatické krvácení ze zažívacího traktu se však udává jen u 30 % pacientů, a to obvykle až po začátku páté životní dekády. Před 40. rokem bývá krvácení do trávicího traktu vzácné, není však vyloučené. Ztráty krve do trávicí trubice obvykle bývají malé, takže na prstu lékaře vyšetřujícího per rectum obvykle nezůstává stolice charakteru melény. Ztráty jsou však trvalé, a proto jsou příčinou hypochromní anémie.

Krvácení do trávicí trubice z teleangiektázií obvykle nezpůsobuje jiné symptomy než hypochromní anémii. Zpočátku je anémie řešitelná substitucí železem, ať již perorálně nebo nitrožilní cestou. Pokud ale ztráty krve přesáhnou kompenzační schopnosti kostní dřevě, je nutné řešit tuto ztrátovou anémii krevními transfuzemi. Výjimečné je masivní krvácení do trávicí trubice, které může být příčinou smrti. Vhledem k rozsahu postižení trávicí trubice nelze vždy pro léčbu mnohočetných žaludečních a střevních teleangiektázií použít embolizační léčbu (33–35).

### Hepatální arteriovenózní malformace (HAVM)

Zajímavé je, že játra bývají nejčastěji postižena vaskulárními malformacemi, které mohou způsobovat portovenózní, arteriovenózní a arterioportální zkratový krevní oběh (shunting). HAVM se popisuje u 17 % nemocných, ale opět rozptýl frekvence HAVM udávaný různými publikacemi je velký.

Cévní malformace v játrech mohou způsobit následující příznaky:

- selhání srdce při hyperkinetickém oběhu, neboli „high output cardiac failure“,
- portální hypertenzi i se selháním jater,
- biliární nekrózu.

Jaterní AVM jsou časté, ale nemusí vždy způsobovat nápadné symptomy. Klinické příznaky odvisí od typu AVM, zda se arterie spojí s jaterní žílou, odvádějí krev z jater směrem k srdci, nebo zda se arterie spojí s portální žílou, přivádějí krev z trávicího traktu do jater. Spojky mezi hepatálními arteriemi a hepatálními žilami způsobují hyperkinetický oběh. Naproti tomu spojky mezi hepatálními arteriemi a portálními žilami způsobují portální hypertenzi. Důsledkem je ascites a případně krvácení z portokaválních varixů. Arteriovenózní zkraty mohou způsobit ischemii biliárních cest s následnou nekrózou a sklerotizující cholangitidou.

Proto je důležité u pacientů s HHT po těchto AVM cíleně pátrat. Metodou volby je ultrazvukové vyšetření. Při podezření na tuto komplikaci vyšetření pomocí CT či MR s aplikací kontrastní látky anebo selektivní angiografií dále upřesní rozsah poškození a určí, zda se dominantně jedná o arteriální zkrat s hepatální nebo s portální žílou, což je klíčové pro typ vznikajících symptomů. Mohou tak být detekovány i další komplikace, jako je sekundární poškození žlučových cest (36, 37, 38).

### Další komplikace HHT

K méně častým komplikacím patří tromboembolické komplikace, plicní hypertenze, poškození jater, rizikové gravidity a spinální komplikace. Riziko úmrtí v průběhu gravidity je 1 % na krvácení do plic či do mozku z existujících AVM. Pacienti také trpí psychicky, protože nekontrovaná krvácení je stigmatizují ve společnosti. Proto mají problémy cestovat, mohou trpět sociofobií, izolací, anxiétou a depresivními poruchami (7). Proto je nutno u nich vhodné při kontrole položit otázky cílené k rozpoznání psychické poruchy.

### Základní diagnostická vyšetření a sledování nemocných

#### Koagulační vyšetření

Každý pacient musí mít kromě základního krevního obrazu (trombocyty) i podrobně vyšetřené koagulační parametry. Další krvácivá porucha by mohla výrazně zhoršit krvácivé projevy při této závažné diagnóze. Základem je: protrombinový čas (PT), aktivovaný parciální tromboplastinový čas (APTT), trombinový čas (TT) a vyšetření koncentrace fibrinogenu a k tomu vyšetření fibrinolýzy (euglobulinová lyza a retrakce koagula, případně tromboelastografické vyšetření. Došetřování koagulační aktivity jednotlivých koagulačních faktorů má význam v případě, že je prodloužený protrombinový nebo aktivovaný parciální tromboplastinový čas. V případě krvácivých komplikací má význam vyšetřování primární hemostázy – PFA 100, agregace trombocytů, vyloučení m. von Willebrand (vWF:RCO, AgvWF, FVIII), případně i FXIII. V případě patologické fibrinolýzy i vyšetření plazminogenu a alfa2antiplazminu (1, 2, 7).

### Vyhledávání arteriovenózních malformací

- Optimální péče a léčba pacientů s HHT by měla v sobě zahrnovat:
  - skrínink přítomnosti arteriovenózních malformací v těle nemocného a jejich řešení,
  - léčbu hemoragických a dalších komplikací HHT. Pokroky ve farmakologické léčbě uvedeme v dalším článku.

V tomto článku zmíníme pouze skrínink cévních malformací. Pro skrínink PAVM lze použít transtorakální kontrastní echokardiografii. Zlatým standardem detekce PAVM je počítačová tomografie. Klasická plicní angiografie není v dnešní době prováděna jako primární diagnostické vyšetření, je až součástí embolizační léčby PAVM.

Pro detekci HAVM se používá ultrasonografie, která má dostatečně vysokou senzitivitu pro detekci AVM. Blíže lze cévní malformace posoudit pomocí kontrastního CT. Z dalších metod lze použít selektivní angiografii jaterní tepny, tato však není pro svou invazivitu metodou první volby.

Pro skrínink CAVM je nutno MR a MRApoužit CT mozkovou angiografií, lépe však kontrastní MR mozku s možným provedením MR angiografie, stejně tak lze provést i klasickou angiografií mozkových tepen (1, 2, 7).

V ČR není publikováno doporučení pro skrínink pacientů s HHT odbornou společností. Proto zde uvedeme protokol, který používají specializovaná centra v Kanadě (6, 39).

- *Kontrola u lékaře obeznameného s HHT 1x ročně. Kontrola má obsahovat klasické fyzikální vyšetření, doplněné cíleným hledáním nových mukokutánních teleangiektázií, pátrání po epistaxích a po krvácení do trávicí trubice, cílené pátrání po dušnosti, úbytku fyzické tolerance a hemoptýze a také vyhledávání neurologických příznaků.*
- *Každoročně se má vyšetřit stolice na okultní krvácení.*
- *Každoročně vyšetření krevního obrazu, ale nejen krevní obrazu, ale i železa a ferritinu v séru a saturace transferinu s cílem odhalit nově nastupující anémii. Případně častější kontroly krevního obrazu dle anamnestických údajů o krvácivých projevech. Podrobnější vyšetření zažívacího traktu se indikují u pacientů s anémií nekorelující s tíží epistaxe.*
- *Vyšetření pulsním oxymetrem 1–2x ročně v dětství jako skrínink arteriovenózních malformací. Kontrastní echokardiografické vyšetření je doporučeno v případech, kdy saturace kyslíkem poklesne pod 97 %, a v případě nálezu patologie na echokardiografickém vyšetření má následovat CT hrudníku.*
- *Kontrolní echokardiografické vyšetření s cílem detekce PAVM u pacientů starších 10 let, s následným CT hrudníku, pokud je podezření na PAVM.*

### LITERATURA

1. Faughnan ME, Mager JJ, Hetts SW et al. Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Ann Intern Med.* 2020; 173(12): 989–1001. doi: 10.7326/M20–1443.
2. Al-Samkari H. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: systemic therapies, guidelines, and an evolving standard of care. *Blood.* 2021;137(7):888–895. doi: 10.1182/blood.202008739.
3. Ferry AM, Wright AE, Baillargeon G et al. Epidemiology and Trends of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia in the United States. *Am J Rhinol Allergy.* 2020; 34(2): 230–237. doi: 10.1177/1945892419886756.
4. de Gussem EM, Edwards CP, Hosman AE et al. Life expectancy of parents with Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia. *Orphanet J. Rare Dis.* 2016; 11: 46. doi: 10.1186/s13023–016–0427-x.

- *U dospělých je saturace krve kyslíkem ovlivňována dalšími možnými patologiemi, a tak je doporučována transtorakální kontrastní echokardiografie (TTCE) v rámci skríninku pravolevého zkratu při PAVM. V případě středního či závažného zkratu dle TTCE pak CT hrudníku.*
- *V případě embolizace PAVM následuje vyšetření krevních plynů a CT po 6 měsících a pak se opakuje u embolizovaných pacientů po 3 až 5 letech cílem detekovat progresi původní PAVM nebo vznik nové PAVM.*
- *Skríninkové vyšetření hepatálních arteriovenózních malformací (HAVM) se v rámci rutinního sledování nedoporučuje, měl by se ale provést, pokud jsou odpovídající klinické příznaky. Skrínink HAVM indikují v případě zvýšených jaterních enzymů, případně dušnosti nebo symptomů spojených s poškozením jater nebo high-output srdečním selháním.*
- *V případě klinicky či geneticky potvrzené HHT se doporučuje u dospělých pacientů vyšetření cílené na případné CAVM pomocí MR mozku a následně pokud vznikne v průběhu let podezření. Citované doporučení neuvádí žádné časové intervaly pro opakování MR mozku, ale protože vše se vyvíjí, tak negativní nález na vstupním MR mozku neznámá, že za 10 či více let se nevyvine CAVM. V případě embolizační léčby CAVM se doporučuje reskrínink vždy po 5 letech.*
- *Screeningová vyšetření dalších orgánů se provádějí pouze v případech klinického podezření.*

Uvedené intervaly kontrolních vyšetření jsou vždy orientační, dle individuální závažnosti HHT se intervaly skríninkovými vyšetřeními upravují. HHT je spojena s rozvojem arteriovenózních cévních malformací, které ohrožují život svého nositele. Proto je nutné po nich cíleně pátrat a při jejich průkazu zvážit další kroky dle recentních léčebných doporučení (1, 2, 6, 39).

Skríninku arteriovenózních poruch je věnováno hodně literatury z Evropských zemí, jak ilustrují citace (40–47). Kilian zveřejnil v roce 2021 článek s názvem „Screening for pulmonary and brain vascular malformations is the North American standard of care for patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT)“ (41). A tak by skrínink arteriovenózních malformací bylo vhodné provádět i u našich pacientů. A pro nemocné by asi bylo přínosné, kdyby se ustanovila centra, která by systematicky poskytovala všestrannou péči těmto lidem, a to jak skrínink, tak i léčbu.

### Závěr

HHT začíná velmi nenápadně. Je na ni nutno pomyslet u pacientů s opakovanou epistaxí, a pokud se jí podaří diagnostikovat, měli by Tito nemocní mít systematickou péči, která sestává ze skrínigových vyšetření postupně vznikajících AVM a jejich léčby a pak z léčby akutních komplikací, obvykle krvácení.

5. Thompson KP, Nelson J, Kim H et al. Brain Vascular Malformation Consortium HHT Investigator Group. Predictors of mortality in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Orphanet J Rare Dis.* 2021; 16(1): 12. doi: 10.1186/s13023–020–01579–2.
6. de Gussem EM, Kroon S, Hosman AE 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): 3581. doi: 10.3390/jcm9113581.
7. Kritharis A, Al-Samkari H, Kuter DJ. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: diagnosis and management from the hematologist's perspective. *Haematologica.* 2018; 103(9): 1433–1443.
8. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome) *Am J Med Genet.* 2000; 91: 66–67.