



L. Sys
F.J.A. van den Hoogen

De ziekte van Rendu-Osler-Weber

Samenvatting

Trefwoorden:

- Syndroom
- Rendu-Osler-Weber

Uit de afdeling Keel-, Neus- en Oorheelkunde en Hoofd- Halschirurgie van het Universitair Medisch Centrum Sint Radboud in Nijmegen

Datum van acceptatie:

13 april 2005

Adres:

L. Sys*,
F.J.A. van den Hoogen
Afdeling KNO
UMC St Radboud
Postbus 9101
6500 HB Nijmegen
f.vandehoogen@kno.umcn.nl

*Huidige adres

Universitair Ziekenhuis Gent
Polikliniek NKO, 1P1
De Pintelaan 185
9000 Gent
België
liensys@tiscali.be

De ziekte van Rendu-Osler-Weber of hereditaire hemorragische teleangiëctasieën (HHT) is een multi-systemische, autosomaal dominant erfelijke aandoening. Het ziektebeeld wordt gekenmerkt door multipale dysplasieën van de bloedvaten op de huid en de slijmvliezen. Dit kan aanleiding geven tot recidiverende en fulminante bloedingen, waarvan een bloedneus de meest voorkomende is in deze patiëntenpopulatie. De arterioveneuze malformaties kunnen ook aanleiding zijn tot onder andere cardiale, pulmonale en cerebrale complicaties. Het ziektebeeld en een overzicht in de literatuur worden in dit artikel beschreven aan de hand van een casus.

SYS L, HOOGEN FJA VAN DEN. De ziekte van Rendu-Osler-Weber. Ned Tijdschr Tandheelkd 2005; 112: 336-339.

Gegeven

Een 81-jarige dame werd gezien op het spoedspreekuur van de afdeling Keel-, Neus- en Oorheelkunde (kno). Zij meldde dat ze sinds een week 's morgens wakker werd met een mond vol bloedstolsels. Ook gedurende de dag proefde zij vaak bloed in de mond. Bij navraag ging het om helder rood bloed. Zij was bekend met frequente neusbloedingen, die veelal werden verholpen door elektrocoagulatie.

Kliniek

Bij kno-onderzoek werd een alerte dame gezien. Er waren geen aanwijzingen voor anemie. Inspectie van gelaat en handen toonde de aanwezigheid van multipale teleangiëctasieën. Ook bij inspectie van de mondholte werden op de tongrug enkele kleine vasculaire malformaties gezien, waarvan sommige bij aanraking gemakkelijk bloedden (afb. 1). Het klinisch beeld is suspect voor de ziekte van Rendu-Osler-Weber (Sys en Van den Hoogen, 2005). Daarop werd de familieanamnese verder uitgevraagd. Overeenkomstige huid- en slijmvliesafwijkingen komen voor bij haar beide zonen. De jongste heeft milde symptomen, zoals zijn moeder. De oudste zoon daarentegen ondervindt regelmatig hinder van fulminante neusbloedingen.

Bespreking

De ziekte van Rendu-Osler-Weber (ROW) is een congenitale autosomaal dominante vaataandoening, gekenmerkt door lokale dysplasie van bloedvaten (angiodysplasie). Typisch zijn de multipale teleangiëctasieën van de huid en de slijmvliezen. Deze angiodysplasieën bloeden gemakkelijk, zelfs bij een relatief klein trauma.

Pulmonale, cerebrale en gastro-intestinale arterioveneuze malformaties komen frequent voor. Deze arterioveneuze malformaties kunnen aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit veroorzaken, maar de frequente en vaak ernstige neusbloedingen staan centraal in het

ziektebeeld. Nasale tamponade, elektrocoagulatie, cryochirurgie, hormonale therapie, laserchirurgie (CO₂, Argon, KTP, Nd:YAG-laser), embolisatie en ligatie worden daarvoor met wisselend succes toegepast. De afwijkingen op de tong van patiënte werden succesvol met de CO₂-laser behandeld.

Historie

Andere namen voor de ziekte van Rendu-Osler-Weber zijn 'hereditaire hemorragische teleangiëctasieën' (HHT), 'de ziekte van Osler' of 'de ziekte van Babington' (Britse arts). Deze laatste wordt slechts zelden gebruikt in de literatuur, hoewel de aandoening voor het eerst door hem werd beschreven als een erfelijke vorm van neusbloeding (Babington, 1865).

Henri Jules Louis Marie Rendu differentieerde de ziekte van hemofilie in zijn beschrijving van een casus van een 52-jarige man met recidiverende neusbloedingen (Rendu, 1896). Hij noteerde de aanwezigheid van multipale hemangiomateuze letsels op de huid van het gelaat en de borst en op de lippen, de tong en het verhemelte. Hij leidde hieruit af dat soortgelijke laesies in de neus verantwoordelijk waren voor de neusbloedingen. Hij vermeldde ook dat de moeder van de patiënt dezelfde problematiek vertoonde. William Bart Osler onderkende de erfelijkheid van de ziekte (Osler, 1901). Van de drie patiënten die hij beschreef, kwamen er twee uit een familie waarbij neusbloedingen bij zeven familieleden in de voorgeschiedenis aanwezig waren. Beiden hadden al neusbloedingen sinds kinderleeftijd en hadden verschillende angiomata op het gelaat en op het slijmvlies van de neus, de lippen, de wangen en de tong. De derde patiënt had neusbloedingen gehad sinds de leeftijd van tien jaar. Frederick Parkes Weber breidde ten slotte de klinische beschrijving van de ziekte uit door een serie van dergelijke casussen te publiceren in 1907 (Weber, 1907).

In het begin van de twintigste eeuw werd de naam 'Osler' aan de aandoening verbonden, maar het drievoudig eponiem Rendu-Osler-Weber werd meer en meer gebruikt. Het is nu universeel geaccepteerd als benaming van deze erfelijke ziekte.

Etiologie

Mutaties in de genen die verantwoordelijk zijn voor de vorming van endogline (ENG) en activin-like receptor kinase (ALK1) zijn respectievelijk gelokaliseerd op chromosoom 9q34 en chromosoom 12q13. Deze beide eiwitten zijn betrokken bij het herstel van bloedvaten. De twee mutaties resulteren respectievelijk in HHT type 1 en HHT type 2. In Nederland werden 104 families met HHT onderzocht en genetisch geanalyseerd op mutatie in zowel het ENG- als het ALK1-gen. In het merendeel van de families werd inderdaad een mutatie gevonden in deze genen: 53% in het ENG-gen en 40% in het ALK1-gen. In 7% werd geen mutatie gevonden in een van deze twee genen. Arterioveneuze malformaties (AVM) in de longen komen vooral voor bij patiënten met HHT type 1 (40%) in tegenstelling tot patiënten met HHT type 2 (3%).

Diagnose

De diagnose wordt klinisch gesteld en is gebaseerd op de zogenaamde Curaçao-criteria. Deze zijn vastgesteld in juni 1999 tijdens een bijeenkomst op Curaçao door de Scientific Advisory Board van de HHT Foundation International Inc (Shovlin *et al.*, 2000). Het doel van deze criteria is het standaardiseren van de onderzoeken naar deze aandoening en natuurlijk ook het verbeteren van de behandeling van patiënten.

De diagnose van HHT wordt geclassificeerd als 'zeker' als drie criteria aanwezig zijn, 'waarschijnlijk' of 'vermoedelijk' als er twee criteria aanwezig zijn en 'onwaarschijnlijk' als er minder dan twee criteria aanwezig zijn. De criteria behelzen:

1. epistaxis: spontane, recidiverende neusbloedingen;
2. teleangiëctasieën: multipole en op typische lokalisaties (lippen, orale caviteit, vingers, neus);
3. viscerale letsels: gastro-intestinale teleangiëctasieën (met of zonder bloeding), AVM in de longen, lever, cerebraal, spinaal;
4. een positieve familiale anamnese: een eerstegraads verwant familielid met HHT.

De klassieke trias van HHT is teleangiëctasieën op de huid en slijmvliezen, neusbloedingen en een positieve familiale voorgeschiedenis. De typische teleangiëctasieën zijn kleiner dan 5 mm en liggen zeer oppervlakkig onder de huid of de slijmvliezen van spijsverterings-, respiratoire en urinaire organen, maar kunnen ook aanwezig zijn in de lever, de hersenen en de milt.

De letsels op de huid verbleken partieel door druk, maar bij anemische patiënten met zeer fijne teleangiëctasieën is dit vaak moeilijk te zien. De kleur van de letsels varieert van helderrood tot paarsachtig. Maculae (vlekvorming), papulae (kleine konische verhevenheid van de huid) en punctiforme (puntvormige) afwijkingen van de huid komen vaak voor, terwijl lineaire



Afb. 1. Typische congenitale teleangiëctasieën van de slijmvliezen en de huid zoals deze kunnen voorkomen bij de ziekte van Rendu-Osler-Weber: de tong (a), de wang (b), het oor (c) en de vingertoppen (d).

of spinvormige afwijkingen zelden worden gezien. De letsels openbaren zich meestal later in het leven, typisch rond de vierde decade, maar kunnen zich ook gedurende de jeugd jaren manifesteren. De letsels komen in dalende volgorde het meest voor in de neus, in het gelaat, de lippen en mond, de neusvleugels, de tong, de oren, de handen, de borst en de voeten. De letsels zijn multipel en kunnen een esthetisch probleem vormen (Folz *et al.*, 2004).

Recidiverende neusbloedingen komen bij 90% van de patiënten voor en meestal al op jonge leeftijd. De bloedingen kunnen zeer ernstig zijn en spontaan ontstaan uit de teleangiëctasieën van het slijmvlies van de neus. Soms zijn deze zo overvloedig dat zelfs een bloedtransfusie nodig is. Bij twee derde van de patiënten neemt de bloedingsneiging toe met stijgende leeftijd. Ook gastro-intestinaal kunnen letsels aanwezig zijn. Deze worden in ongeveer 20% tot 40% van de gevallen gevonden en kunnen gastro-intestinale bloedingen veroorzaken die, net als de neusbloedingen, erger worden naarmate men ouder wordt. Meestal openbaren deze letsels zich in de vijfde tot zesde decade. Ze kunnen in elke regio van het gastro-intestinale stelsel voorkomen. De aanwezigheid van teleangiëctatische letsels van de huid en de orale mucosa doet de diagnose HHT vermoeden. Kennis van deze aandoening en haar klinische presentatie is ook voor de tandarts belangrijk om deze entiteit tijdig te herkennen. HHT kan immers belangrijke implicaties hebben voor de tandheelkundige behandeling, omdat HHT aanleiding kan geven tot het ontstaan van ernstige bloedingen en soms tot septische embolen. Niet alleen telean-

giëctasieën zijn kenmerkend voor deze ziekte, maar AVM kunnen ook in de longen, de hersenen, de lever en de milt voorkomen. AVM in de longen zijn waarschijnlijk de belangrijkste en beruchtste afwijkingen bij HHT vanwege ernstige cardiopulmonale en neurologische complicaties en de soms niet eenvoudige behandeling. Transiënt ischemische aanvallen (TIA), hersenabcedatie, cerebrovasculaire accident (CVA) kunnen bij een pulmonale rechts-links shunt ontstaan door de paradoxale embolisatie van klonters of septisch materiaal in het cerebrovasculaire stelsel. Deze symptomen kunnen de eerste uiting zijn van pulmonale HHT of zelfs van de HHT op zich. Hersenabcedatie en CVA zijn verantwoordelijk voor de 10% mortaliteit bij HHT, wat de belangrijkheid van de pulmonale afwijkingen bij HHT onderstreept.

Kleinere AVM's met shunting zijn bij de helft van de patiënten asymptomatisch. Deze patiënten hebben geen cyanose, maar kunnen wel dyspneuïsch zijn bij inspanning en zijn dikwijls snel vermoeid. Bij grotere AVM's, zeker in het geval als er meerdere zijn, kunnen dyspneu, vermoeidheid, cyanose, clubbing (een verdikking van de vingertoppen en uitbollen van de vingernagels als uiting van chronische hypoxie, ook wel eens beschreven als 'horlogeglasvingers') en polycytemie op de voorgrond treden. AVM in het centrale zenuwstelsel kunnen subarachnoidale bloedingen, migraine, epileptische aanvallen en paraparese veroorzaken. Deze 'directe' letsels zijn verantwoordelijk voor een derde van de cerebrale complicaties bij HHT, terwijl de overige twee derden worden veroorzaakt door pulmonale AVM's.

Van de patiënten met HHT heeft 8% tot 31% diffuse teleangiëctatische letsels in de lever met multipole arterioveneuze fistels. Hierdoor kunnen high-output hartfalen, hepatomegalie, portale hypertensie, encephalopathie, hyperbilirubinemie, abdominale angina door een mesenterieel arterieel 'steel'-effect (bloed wordt als het ware uit de mesenteriele bloedsomloop 'gestolen' omdat er een shunting-effect bestaat in de lever) ontstaan. De meeste patiënten zijn echter symptomeloos. Als er multipole letsels zijn, kan hyperdynamische circulatie ontstaan omdat het bloed van de arteria hepatica en de portale vene wordt geshunt naar de vena hepatica. Shunting van de arteria hepatica naar de portale vene veroorzaakt arterialisatie van het portale systeem met nodulaire transformatie van het leverparenchym, de zogenaamde pseudocirrose.

Behandeling

De behandeling van hereditaire hemorragische teleangiëctasieën hangt af van de plaats waar de letsels zich presenteren en heeft tot doel de complicaties, hoofdzakelijk recidiverende bloedingen, te vermijden. De behandeling moet voor elke patiënt individueel worden bepaald, vooral als men te maken heeft met ernstige vasculaire anomalieën en uitgebreide teleangiëctatische letsels. Neusbloedingen zijn het

meest voorkomend. Deze bloedingen kunnen worden voorkomen door goede bevochtiging van het neusslijmvlies met vette neuszalf. Beperkte bloedingen kunnen worden behandeld door tamponade en eventueel (elektro)coagulatie van de bloedende arterioveneuze malformaties (Jameson en Cave, 2004). Ernstige bloedingen kunnen transfusie noodzakelijk maken. Bij ernstige neusbloedingen kan septale dermoplastie (het aanbrengen van een huid-ent ter plaatse van het slijmvlies van het neusseptum) worden overwogen (Fiorella *et al*, 2005).

Orale letsels kunnen, zoals in deze casus, zeer hardnekkige en recidiverende bloedingen geven. Ook hier kan coagulatie van de letsels uitkomst bieden. Andere behandelingen zijn hormoontherapie, sclerosering van de letsels, injecties met bleomycine en laserablatie (Finkbeiner, 2004). De vrouw in deze casus werd succesvol behandeld met de CO₂-laser.

Behandeling van de pulmonale, cerebrale, hepatische en miltletsels en arterioveneuze malformaties is uiteraard zeer specialistisch. Een goede diagnose en behandelingsplan zijn hier essentieel en moeten per patiënt individueel worden afgewogen. In het bijzonder vanwege deze vasculaire anomalieën moet ook de tandarts goed van de diagnostiek en behandeling van deze afwijking op de hoogte zijn. De letsels van de mond mucosa kunnen worden behandeld door middel van coagulatie of laser-ablatie. Er dient echter altijd in het achterhoofd worden gehouden dat de mogelijkheid bestaat dat de patiënt ook pulmonale arterioveneuze malformaties heeft. Dit houdt in dat bij bloedige ingrepen, zoals extractie van gebitselementen, verwijdering van de derde molaar en curettage van tandvlees profylactisch antibiotica moet worden gegeven ter preventie van septische embolen (Baart en Van Hagen, 1999). Deze embolen kunnen via de paradoxale circulatie de hersenen bereiken en abcedering veroorzaken met natuurlijk ernstige neurologische schade en complicaties als gevolg.

Besluit

Hereditaire hemorragische teleangiëctasie is een dominant autosomaal overgeërfde ziekte die wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van teleangiëctasieën op de huid en de slijmvliezen. Ook in de longen, de hersenen, de lever en de milt kunnen arterioveneuze malformaties aanwezig zijn. De aandoening kan in verschillende gradaties aanwezig zijn. Voor de tandarts is het belangrijk de aandoening te herkennen en de onderliggende pathologie te kennen. Niet alleen kunnen letsels ter hoogte van de orale mucosa bloedingen veroorzaken, maar ook met de eventuele aanwezigheid van arterioveneuze malformaties in andere organen moet rekening worden gehouden. Bij invasieve tandheelkundige ingrepen moet altijd worden overwogen of profylactisch antibiotica moeten worden aangepast ter vermindering van septische embolisatie met alle gevolgen van dien.

Literatuur

- BAART JA, HAGEN JM VAN. Syndromen 14. Ziekte van Rendu-Osler-Weber. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 1999; 106: 340-341.
- BABINGTON BG. Hereditary epistaxis. *Lancet* 1865; 2: 362-363.
- FINKBEINER RL. Progressive laser treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia of the gingiva: case report. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2004; 24: 288-294.
- FIORELLA ML, ROSS D, HENDERSON KJ, ET AL. Outcome of septal dermoplasty in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope* 2005; 115: 301-305.
- FOLZ BJ, LIPPERT BM, WOLLSTEIN AC ET AL. Mucocutaneous telangiectases of the head and neck in individuals with hereditary hemorrhagic telangiectasia – analysis of distribution and symptoms. *Eur J Dermatol* 2004; 14: 407-411.
- JAMESON JJ, CAVE DR. Hormonal and antihormonal therapy for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope* 2004; 114: 705-709.
- OSLER WB. On a family form of recurring epistaxis, associated with multiple telangiectases of the skin and mucous membranes. *The Johns Hopkins Hospital Bulletin* 1901; 12: 333-337.
- RENDU M. Epistaxis répétés chez un sujet porteur de petits angiomes cutanés et muqueux. *Lancette française : gazette de hôpitaux civils et militaires* 1896; 69: 1322-1323.
- SHOVLIN CL, GUTTMACHER AE, BUSCARINI E, ET AL. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet* 2000 Mar 6; 91(1): 66-67.
- SYS LM, HOOGEN FJ VAN DEN. Diagnose in beeld (223). Een vrouw met een bloedende tong. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005; 149: 132.
- WEBER FP. Multiple hereditary developmental angiomas (telangiectases) of the skin and mucous membranes associated with recurring haemorrhages. *Lancet* 1907; 2: 160-162.

Hereditary hemorrhagic telangiectasia

Rendu-Osler-Weber disease or hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) is a multisystem autosomal dominant hereditary disorder. The disorder is manifested by multiple dysplasia of bloodvessels of the skin en mucous membranes. This results in recurrent and sometimes severe bleedings, of which epistaxis is the most common. Cardial, pulmonary and cerebral manifestations can be responsible for complications. A patient is presented with Rendu-Osler-Weber disease followed by a review of the literature.

Summary

Key words:

- Syndrome
- Hemorrhagic telangiectasia