

Trudności w leczeniu krwawień z nosa w chorobie Rendu-Oslera-Webera

Difficulties in the treatment of epistaxis in Rendu-Osler-Weber disease

ANTONI BRUZGIELEWICZ, ELIZA BROŻEK-MĄDRY, EWA OSUCH-WÓJCIKIEWICZ, ROBERT BARTOSZEWICZ, KAZIMIERZ NIEMCZYK

Katedra i Klinika Otolaryngologii AM w Warszawie

Choroba Rendu-Oslera-Webera ze względu na występowanie trudnych do opanowania krwawień z nosa może stanowić istotny problem w pracy otorinolaryngologa. Opieka nad pacjentem zależnie od przebiegu choroby wymaga prowadzenia ambulatoryjnego, bądź hospitalizacji i leczenia operacyjnego. Celem pracy był przegląd literatury dotyczącej choroby Rendu-Oslera-Webera i jej leczenia, przedstawienie przypadku chorego oraz omówienie istniejących algorytmów postępowania. Chorobę omówiono w aspekcie historycznym, epidemiologicznym i etiopatogenetycznym oraz przedstawiono symptomatologię. W leczeniu zwrócono uwagę na korzyści i możliwe powikłania.

Opracowanie ogólnie akceptowanego algorytmu postępowania pomogłoby rozdzielić możliwości opieki zachowawczej i chirurgicznej pomiędzy lekarzy pierwszego kontaktu a laryngologów, z możliwością dalszej oceny pacjentów pod kątem zaburzeń ze strony narządów trzewnych i mózgu.

Słowa kluczowe: kryteria diagnostyczne, zmiany trzewne, leczenie

Rendu-Osler-Weber disease may represent a significant problem in otorhinolaryngology due to difficulties in controlling epistaxis. Medical care over the patient may involve either outpatient counselling, or hospitalisation and surgical treatment, depending on the progression of the disease. The aim of this paper was to review the literature on Rendu-Osler-Weber disease and its treatment, present the case report and introduce existing algorithms. The disease was described in the aspects of history, epidemiology, pathogenesis, and symptomatology. Special attention was paid to the benefits and possible complications.

Establishing a generally accepted algorithm in the management of epistaxis in Rendu-Osler-Weber disease would help in dividing the conservative and surgical treatment between the general practice physician and the ENT specialist and offer chances for proper check-up of the abdominal organs and brain vessels.

Key words: diagnostic criteria, abdominal abnormalities, treatment

Rys historyczny

Pierwsze wzmianki dotyczące choroby Rendu-Oslera-Webera pojawiły się w literaturze dzięki pracy Suttona w 1864 roku [1, cyt. za 2, 3]. Rok później Babington opublikował opis przypadku dziedzicznych krwawień z nosa w czasopiśmie „Lancet” [4, cyt. za 2]. W 1876 roku ukazała się praca Legga „A case of haemophilia complicated with multiple naevi”, błędnie

łącząca hemofilię z chorobą Rendu-Oslera-Webera [5, cyt. za 6, 3]. Dopiero Rendu w 1896 r. odróżnił nawracające krwawienia z nosa współistniejące z naczyniakami skóry i błon śluzowych od hemofilii [7, cyt. za 2, 3, 6]. Zwrócił on również uwagę na rodzinny charakter choroby. W roku 1901 pojawił się pierwszy obszerny opis choroby autorstwa Oslera i dotyczył 3 pacjentów [8, cyt. za 2, 3, 6]. Sześć lat później Weber wzbogacił ten opis o całą serię przypadków [9, cyt. za 2, 3]. Natomiast Hanes (1909) wysunął propozycję nazwania choroby dziedziczne krwotoczne teleangiektazje, bądź dziedziczna krwotoczna naczyniakowatość (*hereditary haemorrhagic telangiectasia* – HHT) [10, cyt. za 3, 6, 11], która w literaturze angielskiej jest nazwą najpowszechniej stosowaną.

Nadesłano: 03.03.2006

Oddano do druku: 29.05.2006

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Antoni Bruzgielewicz
Katedra i Klinika Otolaryngologii AM w Warszawie,
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
tel. (022) 599 25 21; (022) 599 25 23

Choroba Rendu-Oslera-Webera – przegląd literatury

Choroba Rendu-Oslera-Webera jest chorobą dziedziczną genetycznie w sposób autosomalny dominującą. W latach 60. występowanie choroby szacowano na

1/50 000 do 1/100 000 [12]. Obecnie, prawdopodobnie w związku z większą wykrywalnością choroby, występowanie określano od 1/2300 ludzi w Jura Valley we Francji [13] poprzez 1/16 500 w Vermont w Stanach Zjednoczonych [14] do 1/40 000 ludzi w północnej części Anglii [15]. Dotychczas uważano, że choroba występuje głównie w populacji kaukaskiej a rzadko spotykana jest wśród Azjatów, czego nie potwierdzili Dakeishi i wsp. [16] – występowanie choroby w północnej części Japonii ocenili na 1/5000 do 1/8000 ludzi. Badania genetyczne wykazały mutacje w co najmniej 2 miejscach, co podzieliło chorobę na dwa typy. W chorobie Rendu-Oslera-Webera typu 1 (HHT1) mutacja dotyczy genu endogliny – białka kodowanego na chromosomie 9q33-34 [17], będącego integralnym białkiem błony komórkowej i stanowiącym ligand receptora dla TGF β . Z kolei w chorobie Rendu-Oslera-Webera typu 2 (HHT2) mutacja dotyczy genu ALK-1 (*activin receptor-like kinase 1*), występującego na chromosomie 12q13 [18]. Liczba mutacji w obrębie obu genów jest zróżnicowana zarówno, co do typu mutacji, jak i dokładnego miejsca jej występowania. Oba białka biorą udział w przekazywaniu sygnału TGF β a ich ekspresja dotyczy głównie komórek endotelium. TGF β wywiera wpływ na funkcjonowanie i morfologię komórek endotelium. Jest on potencjalnym czynnikiem angiogennym i mediatorem przebudowy naczyń. Angiogenezę można podzielić na dwa etapy: aktywację i rezolucję, pomiędzy którymi występuje tzw. „zwrot angiogeny”. Aktywacja polega na zniesieniu błony podstawnej i migracji komórek endotelium do otaczającego matrix a za nimi proliferacji komórek z tworzeniem światła nowego naczynia. Faza rezolucji ogranicza ten proces umożliwiając dojrzwienie naczynia. Zmutowane białka w chorobie Rendu-Oslera-Webera (ALK1 i endoglina) mają najprawdopodobniej wpływ na etap zwrotu angiogeny [19]. Na modelu zwierzęcym typu 2 choroby stwierdzano zależne od wieku pojawianie się zmian w skórze, kończynach, jamie ustnej i organach, tj.: płuca, wątroba, jelita, śledziona, mózg [20]. U pacjentów z chorobą Rendu-Oslera-Webera typu 2 oceniono występowanie zaburzeń trzewnych na 29%, z czego 13% dotyczyło wątroby, 12% krwawień z przewodu pokarmowego, 5% płucnych malformacji tętniczo-żylnych i 3% mózgowych/rdzeniowych malformacji tętniczo-żylnych [21]. Abdalla i wsp. zastrzegają jednak, że wyniki te mogą być zaniżone ze względu na późniejsze pojawianie się objawów u części pacjentów. Z kolei u pacjentów z chorobą typu 1 częściej występują zaburzenia dotyczące naczyń płucnych i mózgowych (około 30% chorych) [14].

Choroba Rendu-Oslera-Webera wykazuje penetrację fenotypową związaną z wiekiem, która z reguły jest dokonana około 40 roku życia [21]. U pacjentów często

występuje różna ekspresja choroby, nawet w obrębie jednej rodziny, co może sprzyjać zaniżonej liczbie stawianych rozpoznań.

Defekt w chorobie Rendu-Oslera-Webera dotyczy łożyska naczyń krwionośnych i rozpoczyna się dylatacją postkapilarnych żyłek z towarzyszącym naciekiem głównie z limfocytów. Następnie dochodzi do poszerzenia drobnych tętniczek a w końcowym etapie łożysko włóśniczkowe zostaje zastąpione przez kilka (2-4) anstomoz tętniczo-żylnych [19]. Choroba objawia się poprzez nawracające krwawienia z nosa (80-90%), krwawienia z przewodu pokarmowego, oraz teleangiektazje błon śluzowych nosa i jamy ustnej oraz skóry twarzy i rąk. Wtórnie do krwawień może pojawić się niedokrwistość z niedoboru żelaza, „zadyszka”, złe samopoczucie.

Rozszerzona diagnostyka może wykazać obecność malformacji tętniczo-żylnych (*arterio-venous malformations* – AVM) płuc, mózgu i wątroby oraz tętniaki o różnej lokalizacji.

Klinicznie choroba Rendu-Oslera-Webera charakteryzuje się trzema cechami: występowaniem licznych teleangiektazji, nawracającymi krwawieniami i rodzinnym występowaniem (tab. I).

Tabela I. Triada kliniczna występująca w chorobie Rendu-Oslera-Webera

Choroba Rendu-Oslera-Webera – triada kliniczna
Liczne teleangiektazje
Nawracające krwotoki
Rodzinne występowanie

Naukowa Rada Doradcza przy Międzynarodowej Fundacji choroby Rendu-Oslera-Webera opracowała kryteria diagnostyczne choroby (tab. II) tzw. kryteria Curaçao, które oceniają rozpoznanie jako pewne, jeżeli spełnione są trzy kryteria, sugerują podejrzenie choroby, gdy dwa warunki są spełnione i rozpoznanie nieprawdopodobne, jeżeli występuje tylko jeden [22].

Tabela II. Kryteria Curaçao

1. Krwawienia z nosa: samoistne, nawracające
2. Liczne teleangiektazje w charakterystycznych miejscach: usta jama ustna palce nos
3. Zmiany trzewne tj.: teleangiektazje w przewodzie pokarmowym (z lub bez krwawienia) płucne malformacje tętniczo-żyłne (AVM) wątrobowe malformacje tętniczo-żyłne (AVM) mózgowe malformacje tętniczo-żyłne (AVM) rdzeniowe malformacje tętniczo-żyłne (AVM)
4. Dodatni wywiad rodzinny – krewny w pierwszej linii z rozpoznaniem HHT zgodnie z powyższymi kryteriami

Nasilenie krwawień z nosa podzielono na trzy kategorie: łagodne, umiarkowane i ciężkie (tab. III) zależnie od częstotliwości występowania krwawień i konieczności przetaczania preparatów krwi. Folz i wsp. zebrali dane dotyczące czynników wywołujących wystąpienie krwawienia z nosa, wśród których najczęściej występował stres, schyłanie się, wysiłek fizyczny i spożywanie alkoholu (tab. IV) [23].

Tabela III. Nasilenie krwawień z nosa

Nasilenie krwawień z nosa	Częstotliwość krwawień	Transfuzje krwi
Łagodne	Kilka razy w tygodniu	Brak
Umiarkowane	1-2 razy dziennie	<10 w ciągu życia
Ciężkie	Codzienne krwawienia trwające dłużej niż 30min	>10 w ciągu życia

Tabela IV. Czynniki wywołujące krwawienia z nosa

stres	64%
schyłanie się	45%
wysiłek fizyczny	33%
alkohol	31%
suchy klimat/zmiana klimatu	14%
kichanie	10%
napoje o wys.zawartości wit.C	7%
dym tytoniowy	5%

Opis przypadku

57-letni mężczyzna został przyjęty do Kliniki Otolaryngologii z powodu masywnego krwawienia z nosa, w stanie ogólnym ciężkim. Wybrane parametry w morfologii krwi przy przyjęciu wynosiły: RBC $-1,47 \times 10^6/\mu\text{l}$, HGB $-3,9 \text{ g/dl}$, HCT $-13,3\%$, Plt $-109 \times 10^3/\mu\text{l}$.

U pacjenta rozpoznano chorobę Rendu-Oslera-Webera oraz nadciśnienie tętnicze około 40 roku życia. W wywiadzie od dzieciństwa miał nawracające krwawienia z nosa, dużo częstsze niż u rówieśników. Z wiekiem krwawienia z nosa nasilały się a chory odczuwał znaczną męczliwość i osłabienie z uczuciem kołatania w klatce piersiowej. Około 40 roku życia u chorego po raz pierwszy wystąpiła utrata przytomności. Od tamtej pory pacjenta leczono farmakologicznie oraz chirurgicznie. Leczenie doraźne sprowadzało się do wielokrotnego zakładania tamponad przednich i tylnych, koagulacji naczyń krwionośnych, przetaczania krwi (w sumie około 60 razy) i podawania leków zwiększających objętość łożyska naczyniowego. Częste zakładanie tamponad do jam nosa przyczyniło się do uszkodzenia przegrody nosa i w rezultacie powstania perforacji. Brak przegrody nosowej i zniszczenie śluzówek jam nosa upośledzały drożność nosa poprzez zbieranie się wydzieliny i tworzenie strupów w jamie nosa. Drobne wybroczyny, które poja-

wiły się w przebiegu choroby na palcach rąk, uniemożliwiały trzymanie ciepłych przedmiotów o chropowatych powierzchniach gdyż powodowały krwawienia. Podobne zmiany występowały również w obrębie błon śluzowych języka i na palcach stóp.

W ośrodkach, do których chory był przyjmowany, wykonano dwukrotnie embolizację tętnic szczękowych, obustronne podwiązanie tętnic sitowych i tętnic szyjnych zewnętrznych.

Przy przyjęciu w Klinice założono choremu tamponadę przednią (Merocel) oraz przetoczono kolejno 5 jednostek masy erytrocytarnej. W 4 dobie hospitalizacji wykonano arteriografię, w której wykazano udroźnienie podwiązanej wcześniej tętnicy. Po raz kolejny embolizowano tętnicę szczękową prawą. Krwawienie wystąpiło ponownie w 9 dobie hospitalizacji, w związku z czym podwiązano tętnicę szyjną zewnętrzną prawą i założono tamponadę przednią i tylną (Surgigel, balon, Merocel). W 16 dobie usunięto tamponadę, po czym wystąpił nawrót krwawienia. W efekcie wykonano elektrokoagulację mnogich krwawiących naczyń z dostępu przez rynotomię boczną po stronie prawej. Po 24 dobach hospitalizacji uzyskano ustąpienie krwawienia i pacjenta wypisano w stanie ogólnym dobrym z wyrównanymi wskaźnikami morfologicznymi.

Metody leczenia – za i przeciw

Wśród metod leczenia pacjentów z chorobą Rendu-Oslera-Webera wyróżniamy leczenie zachowawcze oraz chirurgiczne. Doraźnie, w przypadku krwawienia z nosa wykonuje się możliwie nietraumatyzującą tamponadę przednią z różnych materiałów, m.in. Merocel bądź Surgigel. Nie zaleca się zakładania tamponady z setonów z gazy, gdyż mogą sprzyjać nasileniu krwawienia podczas usuwania.

Metody zachowawcze dotyczą właściwej pielęgnacji nosa przy użyciu maści donosowych. Zabezpieczają one naczynia krwionośne przed wysychaniem i drobnymi urazami [24]. Wśród najczęściej stosowanych preparatów wymienia się maści łączące mentol, lanolinę i wazelinę, bądź chlorheksydyne, propylenglikol, migliol 812 z lanoliną, maści z deksantanolu, maści z estriolem oraz preparaty na bazie oleju z wątroby dorsza. Folz i wsp. piszą, że pacjenci poświęcali średnio pielęgnacji błon śluzowych jam nosa 22 minuty dziennie a 89% z nich stwierdziło zmniejszenie krwawień z nosa [23].

Klepfish i wsp. zastosowali donosowo kwas traneksamowy, wykazujący działanie antyfibrynolityczne, u pacjenta z nawracającymi umiarkowanymi krwawieniami z nosa (preparat dostępny na polskim rynku pod nazwą Exacyl). Uzyskali dobrą kontrolę krwawień podając lek przy pierwszych oznakach krwawienia w 3 letnim okresie obserwacji [25].

Jameson i wsp. opisują kilka przypadków leczenia choroby Rendu-Oslera-Webera z dobrym efektem stosując preparaty estrogeny z progesteronem u kobiet przed menopauzą oraz tamoksyfen u kobiet w okresie pomenopauzalnym [26]. Foltz i wsp. ocenili leczenie z zastosowaniem doustnym czy miejscowym estrogenów jako nie dające dobrego rezultatu [23].

Trwalsze metody leczenia krwawień z nosa są metodami chirurgicznymi, wśród których znajdują się:

- metody laserowej koagulacji [laser neodymowo YAG-owy (Nd:YAG), laser KTP, argonowy, impulsowy barwiący (PDL), diodowy, CO₂];
- operacje: septodermoplastyka, dolna turbinektomia z septodermoplastyką, zamknięcie nozdrzy przednich;
- embolizacja i podwiązanie tętnic.

Metody laserowe. Laseroterapia stosowana w chorobie Rendu-Oslera-Webera wykorzystuje różne długości fali, nie przynosi jednak efektu w ciężkich przypadkach krwawień [23]. Aby uzyskać efekt leczniczy, zabiegi muszą być powtarzane u większości pacjentów. Wyżej wymienione lasery zostały wybrane ze względu na ich działanie w obrębie naczyń. Wiązka fotonów produkowanych przez laser jest absorbowana przez chromofory, zależnie od długości fali. Laser Nd-YAG (długość fali 1,064nm) jest w mniejszym stopniu absorbowany przez tkanki zawierające pigment w porównaniu z laserem argonowym (488-514nm) czy KTP (532nm). Teoretycznie głębiej penetrując powoduje większą strefę zapalenia a tym samym obszerniejsze zniszczenie podśluzówkowego spłotu żylnego [27]. Skuteczność leczenia laserem Nd-YAG określana przez zmniejszenie częstotliwości i natężenia krwawień z nosa oceniana jest przez różne ośrodki jako dobra [23, 27]. Foltz i wsp. stwierdzili poprawę u 77,5% pacjentów [23]. Kwalifikacja pacjentów do tej metody leczenia obejmuje chorych z łagodnymi do umiarkowanych krwawień z izolowanymi teleangiektazjami lub pojedynczymi malformacjami tętniczo-żylnymi [28]. Wśród wad tej metody wyróżnia się nieprzewidywalną głębokość penetracji, ryzyko uszkodzenia zdrowych tkanek oraz ryzyko perforacji przegrody [29-31].

Laser argonowy produkuje wiązkę o długości fali 488-514nm, która jest selektywnie absorbowana przez hemoglobinę. Opisany jako skuteczny w przypadkach łagodnych i umiarkowanych krwawień i wymagający około 3 kursów, aby uzyskać efekt leczniczy [32, 33]. Laser ten jest opisany jako nieskuteczny w przypadku ostrej krwawień [29, 32].

Laser KTP (532nm) podobnie jak laser argonowy jest wybiórczo absorbowany. W porównaniu z laserem neodymowym wymaga on jednak częstszych zabiegów (16,3/11,7 miesięcy pomiędzy kolejnymi interwencjami dla Nd-YAG/KTP odpowiednio) [34].

Laserem, który może być stosowany bez potrzeby znieczulenia pacjenta jest laser impulsowy barwiący (PDL) o długości fali 585nm. Przechodzi on przez nabłonek nie powodując zniszczeń a następnie jest selektywnie wychwytywany przez leżący poniżej spłot naczyńniowy. Podobnie jak inne lasery wymaga około 3 kursów, aby uzyskać efekt leczniczy i zaleca się jego stosowanie do koagulacji naczyń o mniejszym kalibrze [35, 36].

Najczęściej w literaturze opisywane jest zastosowanie lasera neodymowego typu YAG, natomiast brakuje prac porównawczych różnych systemów laserowych. Ośrodki wykorzystujące laseroterapię w leczeniu choroby Rendu-Oslera-Webera sugerują wybór lasera zgodny z doświadczeniami operatora z danym systemem [23].

Operacje. Leczenie operacyjne jest zarezerwowane dla trudnych przypadków z ciężkimi krwawieniami z nosa. Wymienia się kilka metod tj: septodermoplastyka, dolna turbinektomia z septodermoplastyką zamknięcie nozdrzy przednich. Pierwsza z nich została opisana na przełomie lat 50 i 60-tych przez Saundersa [6] i polega na pobraniu przeszczepu skóry z uda lub pośladka i umiejscowieniu w przedniej trzeciej części przegrody po jej obu stronach na całej wysokości. W Polsce zastosowanie tej metody opisywała Witwicka (1968) [37]. W modyfikacji tej metody opisywane jest dodatkowe usunięcie dolnych małżowin, sprzyjające lepszemu dostępowi do jamy nosa, dające więcej przestrzeni do epitelializacji przeszczepu oraz usuwające problem teleangiektazji w obrębie małżowin nosowych dolnych [38, 39]. W przebiegu pooperacyjnym mogą wystąpić powikłania tj.: perforacja przegrody nosa, opisywano również powstanie przetoki ustno-nosowej, zwężenia jamy nosa oraz odrzucenie przeszczepu [23]. Problemem jest również nadmierne wysychanie i tworzenie strupów w obrębie jamy nosa upośledzające jego drożność. Z czasem w obrębie przeszczepu może dojść do pojawienia się teleangiektazji. Alternatywną metodą w przypadkach, gdy dochodzi do powstania ubytków w obrębie przegrody nosa jest septodermoplastyka z płatem czołowo-skroniowym [40].

W przypadkach braku poprawy przy wykorzystaniu powyższych metod leczenia i ciężkiej postaci choroby opisywano również zamknięcie nozdrzy przednich (zmodyfikowana operacja Younga). Polega ona na przecięciu w przedsionku nosa na granicy skórno-śluzówkowej, tak, aby uformować trzy płyty, które następnie się odwarstwia ku przodowi i zszywa nie powodując napięcia między nimi. Uważa się, że całkowite zamknięcie przepływu powietrza może całkowicie usunąć problem krwawień z nosa [41].

Embolizacja i podwiązanie naczyń. Embolizacja naczyń polega na umieszczeniu materiału zatorowego w zmienionym naczyniu i tym samym zatrzymaniu przepływu krwi. Metoda ta jest wykorzystywana m.in.

w leczeniu nawracających krwotoków nie poddających się leczeniu zachowawczemu. Do zalet tej metody zaliczamy zmniejszenie możliwości wytworzenia krążenia obocznego poprzez zamykanie końcowych odgałęzień [42], powtarzalność metody przy nawrotach, możliwość dostępu do naczyń nie zawsze dostępnych chirurgicznie [43, 44]. Wśród powikłań należy wymienić przemieszczenie się materiału z powstaniem zatoru płucnego lub zawału mózgu, bóle w okolicy twarzy, porażenie nerwu twarzowego w wyniku niedokrwienia części błędnikowej i zwoju kolanka [45]. Długotrwała obserwacja pacjentów z chorobą Rendu-Oslera-Webera daje jednak dość duży odsetek niepowodzeń leczenia poprzez embolizację naczyń [cyt. za 43] z koniecznością powtarzania, bądź szukania innych metod leczenia.

W leczeniu ciężkich nawracających krwawień z nosa często wykorzystywaną metodą jest podwiązanie naczyń tj.: tętnicy szyjnej zewnętrznej, tętnicy szczękowej, czy tętnic sitowych [cyt. za 44]. Uważa się jednak, że samo podwiązanie tętnicy szyjnej zewnętrznej bywa mało skuteczne z powodu jej licznych połączeń i stąd zalecane jest podwiązanie jednocześnie tętnic sitowych [43, 44].

Faran i wsp. opisali przypadek zastosowania kleju fibrynowego, gdy zawiodły inne metody leczenia. Jest to wciąż metoda wymagająca wielokrotnych zabiegów, natomiast przy regularnym stosowaniu jako zaletę autorzy podają dobrą kontrolę krwawień i ograniczenie zakładania traumatyzujących tamponad [46].

Algorytm postępowania

W Polsce nie ma jednolitego algorytmu postępowania u pacjentów z chorobą Rendu-Oslera-Webera. Wiele ośrodków na świecie opracowało algorytm postępowania oparty na własnych doświadczeniach w związku z brakiem ogólnie przyjętych wskazówek dotyczących postępowania terapeutycznego. Folz i wsp. [23] wymieniają następujące zalecenia w postępowaniu z pacjentem z chorobą Rendu-Oslera-Webera:

- unikanie tamponady nosa,
- stałe stosowanie maści donorowych,
- ocena endoskopowa zmian przed operacją,

Piśmiennictwo

1. Sutton HG. Epistaxis as an indication of impaired nutrition and of degeneration of the vascular system. *Medical Mirror* 1864; 1: 769.
2. www.whonamedit.com
3. Fuchizaki U, Miyamori H, Kitagawa S i wsp. Hereditary haemorrhagic telangiectasia [Rendu-Osler-Weber disease]. *The Lancet* 2003; 362: 1490-1494.
4. Babbington BG. Hereditary epistaxis. *Lancet* 1865; 2: 362.
5. Legg W. A case of haemophilia complicated with multiple nevi. *Lancet* 1876; 2: 856.
6. Saunders WH. Permanent control of nosebleeds in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. ? 1960; 53: 147-152.
7. Rendu H. Epistaxis repetees chez un sujet porteur de petits angiomes cutanes et muqueux. *Bulletin et Memoires de la Societe Medicale des Hopitaux de Paris* 1896; 13: 731-733.
8. Osler W. On a family form of recurring epistaxis, associated with multiple telangiectases of the skin and mucous membranes. *Johns Hopkins Hospital Bulletin* 1901; 12: 333-337.
9. Weber FP. Multiple hereditary developmental angiomas [telangiectases] of the skin and mucous membranes associated with recurring haemorrhages. *Lancet* 1907; 2: 160-162.

- znieczulenie ogólne w czasie zabiegu,
- krwawienia łagodne do średnich – laser Nd:YAG,
- duże, groźne krwawienia – septodermoplastyka,
- krwawienia nie poddające się powyższemu leczeniu – embolizacja tętnicy szczękowej i jej gałęzi,
- zamknięcie nozdrzy – brak danych.

W Wielkiej Brytanii [47] pacjentom z postacią łagodną do umiarkowanej zaleca się stosowanie sekwencyjnej terapii laserem argonowym z lub bez towarzyszącej septodermoplastyki, czy terapii hormonalnej, natomiast u pacjentów z ciężką postacią choroby proponują kontrowersyjną metodę zamknięcia nozdrzy przednich. Hitchings i wsp. [48] zalecają zamykanie nozdrzy przednich u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postaci choroby, w przypadkach braku poprawy przy stosowaniu innych metod leczenia. W swoich obserwacjach donoszą znaczną poprawę jakości życia i eliminację krwawień z nosa.

Z kolei algorytm opracowany przez Shah RK. i wsp. [27] zaleca w przypadku łagodnych krwawień stosowanie koagulacji laserem Nd:YAG, umiarkowanych – lasera Nd:YAG i/lub septodermoplastyki, ciężkich – septodermoplastyki z płatem czołowym. W ostrych stanach zalecają miejscowy pomiar ciśnienia krwi, tamponadę z materiałów o dobrej wchłanialności i antybiotykoterapię.

PODSUMOWANIE

Pacjent z chorobą Rendu-Oslera-Webera stanowi niewątpliwie poważny problem kliniczny i ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich powikłań w przebiegu choroby oraz uciążliwość, jaką są dla pacjenta nawracające krwawienia z nosa. Choroba powinna być jak najszybciej rozpoznana i zaleźnie od przebiegu i objawów klinicznych odpowiednio leczona. Pacjent odpowiednio poinformowany o istocie swojego schorzenia, sposobach właściwej pielęgnacji nosa ma szansę dużo lepszego funkcjonowania w społeczeństwie. Opracowanie ogólnie akceptowanego algorytmu postępowania pomogłoby rozdzielić możliwości opieki zachowawczej i chirurgicznej pomiędzy lekarzy pierwszego kontaktu a laryngologów, z możliwością właściwej oceny pacjentów pod kątem zaburzeń ze strony narządów trzewnych i mózgu.

10. Hanes F. Multiple hereditary telangiectases causing hemorrhage [hereditary hemorrhagic telangiectasia]. *Johns Hopkins Hospital Bulletin* 1909; 20: 63-73.
11. Begbie ME, Wallace GMF, Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia [Osler-Weber-Rendu syndrome]: a view from the 21st century. *Postgraduate Medical Journal* 2003; 79: 18-24.
12. Tuentje W. Klinik und genetik der Oslerschen krankheit. *Z Menschl Vererb Konstitutionsl* 1964; 37: 221-250.
13. Bideau A, Brunet G, Heyer E, Plauchu H, Robert JM. An abnormal concentration of cases of Rendu-Osler-Weber disease in Valserine valley of the French Jura: a genealogical and demographic study. *Ann Hum Biol* 1992; 19: 233-247.
14. Guttmacher AE, McKinnon WC, Upton MD. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: a disorder in search of the genetic community. *Am J Med. Genet* 1994; 52: 252-253.
15. Porteous ME, Burn J, Proctor SJ. Hereditary hemorrhagic telangiectasia, a clinical analysis. *J Med Genet* 1992; 29: 527-530.
16. Dakeishi M, Shioya T, Wada Y, Shindo T, Otaka K, Manabe M, Nozaki J, Inoue S, Koizumi A. Genetic epidemiology of hereditary hemorrhagic telangiectasia in a local community in the northern part of Japan. *Human Mutation* 2002; 19: 140-148.
17. McAllister KA, Crogg KM, Johnson DW, Gallione CJ, Baldwin MA, Jackson CE, Helmbold EA, Markel DS, McKinnon WC, Murrell J, McCormick MK, Pericak-Vance MA, Heutink P, Oostra BA, Haitjema T, Westerman CJJ, Porteous ME, Guttmacher AE, Letarte M, Marchuk DA. Endoglin, a TGF- β binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1. *Nat Genet* 1994; 8: 345-351.
18. Johnson DW, Berg JN, Baldwin MA, Gallione CJ, Marondel I, Yoon S-J, Stenzel TT, Speer M, Pericak-Vance MA, Diamond A, Guttmacher AE, Jackson CE, Attisano L, Kuchelapati R, Porteous MEM, Marchuk DA. Mutations in the activin receptor-like kinase 1 gene in hereditary haemorrhagic telangiectasia type 2. *Nat Genet* 1996; 13: 189-195.
19. Marchuk DA, Srinivasan S, Squire TL, Zawistowski JS. Vascular morphogenesis: tales of two syndromes. *Human Molecular Genetics* 2003; 12(1): R97-R112.
20. Srinivasan S, Hanes MA, Dickens T, Porteous MEM, Oh SP, Hale LP, Marchuk DA. A mouse model of HHT type 2 *Hum Mol Genet* 2003; 12: 473-482.
21. Abdalla SA, Geisthoff UW, Bonneau D, Plauchu H, McDonald J, Kennedy S, Faughnan ME, Letarte M. Visceral manifestations in hereditary hemorrhagic telangiectasia type 2. *J Med Genet* 2003; 40: 494-502.
22. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJJ, Kjeldsen AD, Plauchu H. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia [Rendu-Osler-Weber syndrome]. *Am J Med Genet* 2000; 91: 66-67.
23. Folz BJ, Tennie J, Lippert BM, Werner JA. Natural history and control of epistaxis in a group of German patients with Rendu-Osler-Weber disease. *Rhinology* 2005; 43: 40-46.
24. Durska-Zakrzewska A. Przyczynek do postępowania w chorobie Rendu-Oslera. *Otolaryngol Pol* 1983; 37(3): 274-276.
25. Klepfish A, Berrebi A, Schattner A. Intranasal tranexamic acid treatment for severe epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Arch Int Med* 2001; 161: 767.
26. Jameson JJ, Cave DR. Hormonal and antihormonal therapy for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia *Laryngoscope* 2004; 114: 705-709.
27. Shah RK, Dhingra JK, Shapshay SM. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: a review of 76 cases. *Laryngoscope* 2002; 112: 767-773.
28. Mahoney EJ, Shapshay SM. Nd-YAG laser photocoagulation for epistaxis associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope* 2005; 115: 373-375.
29. Kluger PB, Shapshay SM, Hybels RL, Bohigian RK. Neodymium-Yag laser intranasal photocoagulation in hereditary hemorrhagic telangiectasia: an update report. *Laryngoscope* 1987; 97: 1397-1401.
30. Mehta AC, Livingston DR, Levine HL. Fiberoptic bronchoscope and Nd-YAG laser treatment of severe epistaxis from nasal hereditary hemorrhagic telangiectasia and hemangioma. *Chest* 1987; 91: 791-792.
31. Shapshay SM, Oliver P. Treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia by Nd-YAG laser photocoagulation. *Laryngoscope* 1984; 94: 1554-1556.
32. Lennox PA, Harries M, Lund VJ, Howard DJ. A retrospective study of the role of the argon laser in the management of epistaxis secondary to hereditary hemorrhagic telangiectasia *J Laryngol Otol* 1997; 111: 34-37.
33. Piquet JJ, Brunetaud J, Mosquet L, Burny A, Ton Van J. Laser à argon et maladie de Rendu Osler. *J Francais Oto-Rhino-Laryngol* 1985; 34: 325-326.
34. Siegel MB, Keane WM, Atkins JF Jr, Rosen MR. Control of epistaxis in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 105: 675-679.
35. Harries PG, Brockbank MJ, Shakespeare PG, Carruth JAS. Treatment of hereditary haemorrhagic telangiectasia by the pulsed dye laser. *J Laryngol Otol* 1997; 111: 1038-1041.
36. Hartnick CJ, Dailey S, Franco R, Zeitels SM. Office-based pulsed dye laser treatment for hemorrhagic telangiectasias and epistaxis. *Laryngoscope* 2003; 113: 1085-1087.
37. Witwicka Z, Jegliński T. Dermoplastyka przegrody nosa w chorobie Rendu-Oslera. *Otolaryngol Pol* 1968; 22: 709-712.
38. Ross DA, Nguyen DB. Inferior turbinectomy in conjunction with septodermoplasty for patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope* 2004; 114: 779-781.
39. Fiorella ML, Ross D, Henderson KJ, White RI. Outcome of septal dermoplasty in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope* 2005; 115: 301-305.
40. Kastenbauer ER. Reconstruction of the nasal septum combined with septal dermoplasty in Rendu-Osler-Weber disease. *Laryng Rhinol* 1977; 56: 890-894.
41. Lund VJ, Howard DJ. Closure of the nasal cavities in the treatment of refractory hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Laryngol Otol* 1997; 111: 30-33.
42. Klamut M, Semczuk B, Klonowski S, Szmigielski W. Zastosowanie embolizacji tętnic w hamowaniu krwawień i krwotoków w obrębie twarzoczaszki i szyi. *Otolaryngol Pol* 1983; 37(3): 265-267.
43. Santos PM, Lepore ML. Epistaxis. (w) *Head and Neck Surgery-Otolaryngology*. Tom 1. Bailey BJ (red.). Lippincott Comp., Philadelphia, 1993: 428-446.
44. Bruzgielewicz A. Problem diagnostyczny i leczniczy w nawracających krwawieniach z nosa. Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych. Warszawa 1997.
45. Metson R, Hanson DG. Bilateral facial nerve paralysis following arterial embolisation for epistaxis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1983; 91: 299-303.
46. Farnan TB, Gallagher G, Scally CM. A novel treatment for patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Laryngol Otol* 2002; 116: 849-850.
47. Lund VJ, Howard DJ. A treatment algorithm for the management of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Rhinol* 1999; 13: 319-322.
48. Hitchings AE, Lennox PA, Lund VJ, Howard DJ. The effect of treatment for epistaxis secondary to hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Rhinol* 2005; 19: 75-78.