

Problemy w diagnostyce i leczeniu choroby Rendu-Oslera-Webera

The problems in diagnosis and management of Rendu-Osler-Weber disease

ANDRZEJ SKOREK, CZESŁAW STANKIEWICZ

Katedra i Klinika Otolaryngologii GUMed w Gdańsku

Choroba Rendu-Oslera-Webera, nazywana również wrodzoną naczyńniakowatością krwotoczną (Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia - HHT) jest dziedzicznym autosomalnie dominującym, wielonarządowym schorzeniem ściany naczyń krwionośnych. Charakteryzuje się ono występowaniem telangiektazji i innych malfornacji tętniczo-żylnych prowadzących do krwawień zarówno z nosa, skóry jak i do płuc, mózgu i przewodu pokarmowego. Częstość występowania choroby zależy od szerokości geograficznej i wynosi od 1:200 do 1:100 000. Rozwój HHT jest następstwem zmian w chromosomie 9, 12 lub 5. Rozpoznanie HHT ustala się na podstawie kryteriów Curacao, obejmujących występowanie spontanicznych, nawracających krwawień z nosa; telangiektazji występującej na błonie śluzowej oraz na skórze; zmian w narządach trzewnych (telangiektazje, malfornacje naczyniowe w płucach, wątrobie, przewodzie pokarmowym, układzie nerwowym). Zmiany występują rodzinnie u krewnych pierwszego stopnia. Sposób postępowania w krwawieniu z nosa zależy od stadium zaawansowania choroby oraz masywności krwawień i obejmuje: tamponadę nosa, koagulację (argonową, elektrokoagulację, laserową), embolizację i podwiązanie tętnic szyjnej zewnętrznej, szczękowej, sitowych. W nasilonych krwawieniach stosuje się z powodzeniem chirurgiczne techniki dermoplastyki („wymiana” błony śluzowej nosa na wolny płąt skórę) lub zaszycia jamy nosa. W terapii należy uwzględnić możliwość wystąpienia chorób przenoszonych drogą krwi, jak i indywidualne podejście w przypadku innych schorzeń cywilizacyjnych.

Słowa kluczowe: choroba Rendu-Oslera-Webera, epidemiologia, genetyka, leczenie

Rendu-Osler-Weber disease, also known as hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT), is an autosomal dominant multiorgan disorder of fibrovascular tissue. It is characterized by telangiectases, arteriovenous malformations with epistaxis, bleeding from skin and bleeding to brain, also to gastrointestinal track. Incidence of the HHT depends on geographic distribution and has been estimated to range from 1:200 to 1:100,000. Mutation which causes HHT has been identified in three different genes (5, 9 and 12). Clinical diagnosis of HHT is made by using the Curacao criteria, including spontaneous recurrent nasal bleeding, telangiectasis on mucosa and skin, changes in visceral organs (telangiectases, malformations in pulmonary vessels, alimentary tract, nervous system). The alterations are family-related and affect first-degree relatives. Treatment options depend on the stage of the disease and also on frequency and intensity of epistaxis. Various treatment options are available for managing the recurrent epistaxis: nasal packing, coagulation (argon, electro-, laser), embolization and surgical ligation of external carotid, maxillary or ethmoidal artery. More severe epistaxis has been successfully treated by septodermoplasty and nasal closure. Each patient with HHT ought to be treated individually and suitable measures should be undertaken to prevent blood-borne contagious and other civilization disease infections.

Key words: Rendu-Osler-Weber disease, epidemiology, genetics, treatment options

© Otolaryngologia 2010, 9(4): 155-159

www.mediton.pl/orl

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Dr med. Andrzej Skorek
Klinika Otolaryngologii, ul Dębinki 7, 80-211 Gdańsk
tel. 058 3492380, fax. 058 3461197
e-mail: andrzejskorek@poczta.onet.pl

Wstęp

Choroba Rendu-Oslera-Webera, nazywana również wrodzoną naczyńniakowatością krwotoczną (*hereditary haemorrhagic telangiectasia* – HHT), jest uwarunkowaną genetycznie skazą naczyniową.

Charakteryzuje się obecnością poszerzonych, łatwo krwawiących, patologicznych naczyń krwionośnych (telangiektazji) związanych z narządami wszystkich trzech listków zarodkowych. Charakterystyczną cechą schorzenia są krwawienia zarówno z błony

śluzowej (m.in. nosa, przewodu pokarmowego, spojówki), skóry, jak i w obrębie narządów jamy brzusznej (wątroba, układ moczowy), w centralnym układzie nerwowym, w gałce ocznej.

Pierwsze opisy schorzenia pochodzą z 1864 r. i zostały przedstawione przez Suttona, który zwrócił uwagę na występowanie krwawienia z nosa u chorych ze zmianami degeneracyjnymi w obrębie układu naczyniowego. Rok później Babington wykazał rodzinne występowanie krwawień z nosa. W 1896 r. Rendu opisał krwawienia związane z występowaniem naczynek (petit angiomes) w obrębie błony śluzowej oraz skóry i odróżnił to schorzenie od hemofilii. W 1901 r. Osler zwrócił uwagę na rodzinne występowanie krwawień z nosa i wprowadził pojęcie telangiektazji w odniesieniu do zmian w obrębie błony śluzowej i skóry. W 1907 r. Weber poszerzył opis choroby o własne przypadki i przedstawił różne typy zmian naczyniowych towarzyszących nawracającym krwawieniom. Hansen w 1907 r. wprowadził pojęcie: wrodzona naczyniakowatość krwotoczna (*hereditary haemorrhagic telangiectasia* – HHT) [cyt. wg 1].

Epidemiologia i genetyka

HHT jest schorzeniem uwarunkowanym genetycznie, dziedziczonym autosomalnie dominująco; wszyscy chorzy są heterozygotami, homozygoty nie przeżywają [2,3]. U niektórych chorych z negatywnym wywiadem rodzinnym może rozwinąć się spontaniczna mutacja prowadząca do rozwoju teleangiektazji, z drugiej strony u osób chorujących na HHT objawy choroby mogą być różnie nasilone, nawet u osób blisko spokrewnionych [4,5]. Częstość i dystrybucja występowania HHT jest różna w zależności od szerokości geograficznej, rasy i czynników etnicznych, nie zależy natomiast od płci; kobiety i mężczyźni chorują równie często [1,2].

W doniesieniach z lat 50. ubiegłego stulecia oceniano częstość występowania HHT na od 1:100 000 do 1:50 000 oraz przypisywano to schorzenie głównie do rasy kaukaskiej. Obecnie znaleźć można wiele opisów tego schorzenia pochodzących z Azji, Afryki oraz krajów arabskich. HHT występuje najczęściej wśród mieszkańców wysp należących do Antyli Holenderskich – Curacao oraz Bonaire, gdzie częstość występowania tego schorzenia wynosi od 1:200 do 1:1331. W Europie HHT występuje najczęściej we Francji w stanie Ain (Bourg en Bresse) (1:2351). W innych krajach europejskich częstość występowania choroby wynosi od 1:3500 do 1:12 000 (Włochy, Dania, Hiszpania). Nieco rzadziej HHT występuje w północnej Anglii (1:40 000) [1,3,6,7].

Badania molekularno-genetyczne przeprowadzone u chorych na HHT wykazały obecność mutacji w obrębie chromosomów 9, 12 oraz 5. W obrębie chromosomu 9 (q33–34) zidentyfikowano gen ENG odpowiedzialny za produkcję białka endogliny, którego silną ekspresję wykazuje śródbłonek naczyń. Jest ono składnikiem receptora TGF- β . W obrębie chromosomu 12 (q13) znajduje się gen ALK-1 kodujący białko związane z receptorem TGF- β oraz receptorami aktywin typu II. Oba te białka budują ścianę naczyń krwionośnych oraz biorą udział w przekazywaniu sygnału wzrostu komórek (angiogenezy) i w procesach reparacyjnych. Chociaż patomechanizm rozwoju choroby Rendu-Oslera-Webera nie jest do końca jasny, to prawdopodobnie zmiana funkcji opisanych białek prowadzi do zaburzeń adhezji, a w dalszej kolejności do rozerwania połączeń międzykomórkowych w śródbłonku naczyń krwionośnych. W zależności od miejsca mutacji wyróżnia się dwa typy HHT. W typie 1 (mutacja w obrębie chromosomu 9) zmiany spotyka się częściej w obrębie górnych dróg oddechowych, częstsze krwawienia z nosa oraz częstsze zaburzenia dotyczące naczyń płucnych i mózgowych. W typie 2 (mutacja w obrębie chromosomu 12) częstsze są malformacje naczyniowe w obrębie narządów jamy brzusznej (wątroba, przewód pokarmowy). Z drugiej jednak strony nasilenie mutacji (u większości chorych obserwuje się różne i nierzadko niestandardowe mutacje) nie koreluje z zaostrzeniem i nasileniem objawów choroby. Pełna penetracja genu, a co za tym idzie pełna ekspresja fenotypowa choroby, zwiększa się wraz z wiekiem i osiąga swoje największe nasilenie zwykle po 30 roku życia [1,3,8].

Patologia

Zmiany patologiczne w łożysku naczyniowym związane są z:

- powstawaniem nowych, nieprawidłowych naczyń krwionośnych o zmienionej budowie ściany, która może być pozbawiona warstwy mięśniowej oraz posiadać zmniejszoną ilość tkanki łącznej (z mało wartościowymi włóknami kolagenowymi oraz elastylowymi);
- obecnością bezpośrednich połączeń tętniczo-żylnych;
- poszerzeniem postkapilarnych naczyń żylnych;
- możliwością występowania tętniaków zarówno w ośrodkowym układzie nerwowym jak i poza nim.

W błonie śluzowej początkowo dochodzi do zmniejszenia siatki naczyń włosowatych, w dalszej kolejności do rozwoju bezpośrednich połączeń tętniczo-żylnych (w warstwie podśluzowej), w koń-

cowym stadium mamy do czynienia z obecnością pogrubiałych, wydłużonych i rozszerzonych naczyń tętniczych i żylnych o krętym przebiegu, nierzadko unoszących się powyżej poziomu nabłonka (telangiectazje – guzki Oslera). Krwawienie pojawia się zwykle na szczycie takiego naczyńniaka, gdzie jego ściana zbudowana jest jedynie z luźno połączonych ze sobą komórek śródbłonka i pokryta pojedynczymi komórkami nabłonka. Ciśnienie krwi w części żyłnej takiego połączenia jest podwyższone i zbliżone do ciśnienia w jego części tętniczej. Zwykle mamy do czynienia z prawidłową budową i ilością trombocytów oraz prawidłowo działającymi osoczowymi czynnikami krzepnięcia [1,9,10].

Patogeneza krwawienia zwykle nie jest jasna, choć większość autorów uważa, że bezpośrednią przyczyną jego wystąpienia jest uraz. U większości chorych pierwsze krwawienia występują już przed 10 rokiem życia [2].

Objawy kliniczne choroby

Objawy choroby to zwykle krwawienia z nosa, skóry i/lub do płuc, mózgu, przewodu pokarmowego. Krwawienia mogą wtórnie prowadzić do zmian niedokrwiennych oraz objawiać się występowaniem objawów ubytkowych związanych z upośledzoną funkcją zajętego narządu.

Jama nosa

Krwawienie z nosa (spontaniczne, nawracające) występuje u 80-100% chorych. W większości przypadków jest to pierwszy objaw HHT. Mahoney i wsp. podzielili zmiany w nosie, w zależności od ich nasilenia, na 3 grupy:

1. izolowana, punktowa telangiectazja lub mała przetoka tętniczo-żylna;
2. rozsiane, łączące się zmiany naczyniowe współwystępujące z poszerzonymi naczyniami zasilającymi;
3. pojedyncze rozległe malformacje tętniczo-żylne, którym mogą towarzyszyć telangiectazje [9].

Rozległość zmian w nosie z jednej strony decyduje o nasileniu objawów, a z drugiej strony o wyborze metody leczenia. Zmiany początkowo mogą rozwijać się na błonie śluzowej małżowiny nosowej dolnej, przegrodzie nosa, dnie jamy nosa i w okolicach grobli nosa. Z czasem zmiany obejmują tylne końce małżowin nosowych oraz nosową część gardła. Towarzyszy im zwykle obecność perforacji przegrody nosa, której pojawienie się może być związane zarówno z naturalnym rozwojem choroby, jak i (częściej) z działaniami jatrogennymi [7,9].

Inne narządy głowy i szyi

Telangiectazje mogą dotyczyć skóry twarzy (15-63% chorych), błony śluzowej jamy ustnej, szczególnie wyrostków zębodołowych, w sposób istotny pogarszające możliwości higieny jamy ustnej i zębów (60-80% chorych), warg oraz spojówek i siatkówki oka (45% chorych) [2,11].

Płuca

Problemy płucne rozwijają się u 15-30% chorych z HHT. Dochodzić może do wytworzenia bezpośrednich połączeń tętniczo-żylnych, co z jednej strony może być przyczyną krwawień (zarówno do światła oskrzela jak i do jamy opłucnowej), zaś z drugiej doprowadza do bezpośredniego (z pominięciem płuc) połączenia krążenia płucnego z obwodowym. Skutkuje to rozwojem hipoksemii i w dalszym etapie duszności, sinicy, polycytemii, a w końcu prowadzi do niewydolności oddechowej. Malformacje tętniczo-żylne mogą osiągać różną wielkość. Ponad 70% z nich lokalizuje się u podstawy płuc. Rozwijają się częściej u kobiet, co stwarza szczególne zagrożenie w ciąży („cięższe wysokiego ryzyka”). Diagnostyka zmian płucnych w HHT opiera się na badaniu TK lub MRI (z opcją naczyniową). Leczeniem z wyboru jest chirurgiczne usunięcie fragmentu tkanki płucnej. Obecnie odchodzi się od stosowanej wcześniej terapii z wykorzystaniem embolizacji ze względu na wczesną rewaskularyzację tkanek oraz możliwość powikłań zatorowych [1,7].

Ośrodkowy układ nerwowy

Malformacje naczyniowe w OUN dotyczą 5-11% chorych z HHT i mogą przybierać różne postaci patologiczne: telangiectazje, naczyniaki jamiste, połączenia tętniczo-żylne lub tętniaki. Klinicznie mogą one manifestować się migrenowymi bólami głowy, napadami padaczkowymi, niedowładami, udarami mózgowymi. Diagnostyka opiera się na badaniach obrazowych (TK i MRI). W terapii wykorzystuje się metody chirurgii neurowaskularnej, embolizację lub stereotaktyczną radiochirurgię. W przypadku „niemych klinicznie” zmian w OUN niektórzy autorzy zalecają postawę wyczekującą [1,2].

Przewód pokarmowy

Zmiany chorobowe w przewodzie pokarmowym dotyczą 10-40% chorych i rozwijają się znacznie później niż krwawienie z nosa (około 50 roku życia). U większości chorych mogą przybierać postać telangiectazji lub połączeń tętniczo-żylnych i są zlokalizowane w górnym odcinku przewodu pokarmowego (żołądka i dwunastnicy). Duże malformacje naczyniowe występują również w wątrobie,

co prowadzić może do połączenia krążenia żyły wrotnej z żyłą wątrobową (skutkujące rozwojem encefalopatii wątrobowej) lub żyły wrotnej z tętnicą wątrobową (prowadzące do nadciśnienia wrotnego i dalej do rozwoju żylaków przełyku). Krwawienie z malformacji naczyniowych w wątrobie jest niezwykle rzadkie. Diagnostyka HHT przewodu pokarmowego opiera się na badaniach endoskopowych oraz ultrasonograficznych, zaś w terapii wykorzystuje się endoskopową laserową koagulację oraz leczenie hormonalne [1,2,5].

Rozpoznanie choroby

W 1999 r. Scientific Advisory Board of the HHT Foundation International Inc. wprowadziła, celem ujednoczenia rozpoznania choroby oraz standaryzacji badań naukowych, kryteria rozpoznania HHT, zwane kryteriami Curacao. Bazują one na 4 objawach klinicznych:

1. spontaniczne, nawracające krwawienia z nosa;
2. telangiektazje występujące na błonie śluzowej oraz na skórze;
3. zmiany w narządach trzewnych (telangiektazje, malformacje naczyniowe w płucach, wątrobie, przewodzie pokarmowym, układzie nerwowym);
4. występowanie rodzinne u krewnych pierwszego stopnia.

Rozpoznanie HHT jest pewne w przypadku stwierdzenia co najmniej 3 objawów, prawdopodobne w przypadku 2, zaś nieprawdopodobne przy obecności mniejszej ich liczby [12].

Leczenie

Brak jest sposobu leczenia przyczynowego choroby. Celami terapii są doraźne zatamowanie krwawienia, zmniejszenie częstości krwawień oraz leczenie wtórnych zmian niedokrwienych. Chorzy na HHT wymagają zwykle wielu przetoczeń krwi, w związku z tym istnieje podwyższone ryzyko zakażenia chorobami przenoszonymi drogami krwi (np. WZW typu B i C, HIV). Szczególną starannością należy wykazać się w przypadku leczenia schorzeń ogólnoustrojowych u chorych z HHT (np. nadciśnienia tętniczego, marskości wątroby), a także próchnicy oraz w przypadku podawania niektórych leków (np. wpływających na układ krzepnięcia czy antybiotyków). W działaniach profilaktycznych należy przede wszystkim uwzględnić profilaktykę genetyczną, zapobieganie urazom, nawilżanie jamy nosa oraz staranne jej oczyszczanie ze strupów. Zgon u chorych z HHT może być następstwem krwawienia do układu nerwowego, płuc, przewodu pokarmowego.

Sposoby postępowania w krwawieniach z nosa

Jakość życia chorych z HHT zależy przede wszystkim od krwawień z nosa. Istnieją różne doraźne i planowe zabiegi mające na celu zahamowanie krwawień z nosa. Najprostszym i najpowszechniejszym sposobem jest tamponada nosa. Tamponadę możemy wykonać używając setonu, gąbki na palcu gumowym, merocelu, surgicelu lub spongostanu. W przypadku krwawienia z tylnego odcinka jamy nosa skuteczna jest tamponada tylna (z użyciem tamponu Belocą lub cewnika z balonem). Tamponadę utrzymujemy zwykle 2-3 doby. Tampon należy ułożyć delikatnie, i o ile to możliwe, ograniczyć jego zasięg do miejsca krwawienia. Tamponada (jak każdy uraz) może uaktywniać kolejne miejsca krwawienia, stąd szczególną uwagę należy zwrócić na usuwanie tamponu.

W przypadku obecności w nosie pojedynczych telangiektazji lub małych malformacji tętniczo-żylnych skuteczną metodą jest koagulacja argonowa, elektrokoagulacja lub koagulacja wiązką laserową. Największą skuteczność tych metod osiąga się u młodych chorych, którzy wcześniej nie byli intensywnie leczeni z powodu krwawień. Spośród laserów chirurgicznych, największe zastosowanie mają laser neodymowo-itrowo-aluminiowo-garnetowy (Nd:YAG) i laser potasowo-tytanowo-fosfatowy (KTP), ze względu na stosunkowo głęboką penetrację a co za tym idzie możliwość zamknięcia telangiektazji oraz podśluzówkowych splotów naczyniowych oraz wytworzenie odczynu zapalnego w podścielisku, który dodatkowo „oblepia” malformacje naczyniowe. Zabiegi te można wykonać w znieczuleniu ogólnym lub miejscowym, zwykle należy je kilkakrotnie powtórzyć w odstępach kilku lub kilkunasto-miesięcznych [13,14].

Metodą chirurgiczną leczenia krwawień z nosa w HHT niepoddających się postępowaniu zachowawczemu są embolizacja i podwiązanie naczyń doprowadzających krew do nosa. Embolizacja polega na wewnątrznaczyniowym zamknięciu tętnicy szczękowej z użyciem spongostanu lub PVA (alkohol poliwinylowy). Cewnik wprowadzany jest do tętnicy szczękowej przez tętnice biodrowe. Zabieg wykonywany jest w znieczuleniu miejscowym pod kontrolą radiologiczną. Podwiązanie tętnic jest zabiegiem operacyjnym wymagającym znieczulenia ogólnego. Może ono dotyczyć tętnicy szyjnej zewnętrznej, szczękowej, tętnic sitowych (zabiegi z dojścia zewnętrznego) oraz tętnicy klinowo-podniebiennej, tętnic sitowych przedniej i tylnej (zabiegi endoskopowe). W ocenie autorów oraz w dostępnym piśmiennictwie metody te mają ograniczone znaczenie w przypadku chorych z HHT

ze względu na krótkotrwały efekt (szybka rekanalizacja naczyń i wytworzenie krążeń obocznych) oraz ryzyko wystąpienia powikłań zatorowych w mózgu lub płucach [13,15].

W przypadku rozsianych, łączących się zmian naczyniowych, współwystępujących z poszerzonymi naczyniami zasilającymi metodą z wyboru jest zabieg dermoplastyki. Metoda opisana przez Saundersa w 1958 r. polega na usunięciu błony śluzowej z jamy nosa (przegrody, dna, małżowiny nosowej dolnej) z pozostawieniem ochrzęstnej i okostnej i zastąpienie jej wolnymi płatkami skórnymi (grubości 0,05 cm) pobranymi z uda [15]. Skuteczność tej metody oceniana jest na 2 do 5 lat. Po tym czasie przeszczep zwykle „przerasta” na nowo telangiektazjami. Zabieg można powtarzać. Główna niedogodność dla pacjentów to zwiększone strupienie w jamie nosa, wymagające dłuższego jej oczyszczania [13,16,18].

Taylor i Young opisali w 1961 r. metodę zaszcicia jamy nosa w przypadku zanikowego nieżyty nosa. W 1994 r. Gluckmann i Portugal opisali zastosowanie tej metody u chorych z HHT. Zastosowanie tego typu zabiegu wzięło się z prostej obserwacji chorych z HHT, którzy wyraźnie rzadziej krwawili z nosa w przypadku zatkania nozdrzy przednich nawet delikatnym tamponem. Metoda polega na mobilizacji skóry przedśionka nosa, wytworzeniu 3 płatów skórnych i zszyciu ich z całkowitym zamknięciem jamy nosa (zabieg zwykle obustronny). Obie powyższe metody leczenia realizuje się w znieczuleniu ogólnym z jednoczesnym nasiękowym ostrzyknięciem skóry i błony śluzowej roztworem adrenaliny (1:100 000) [cyt. wg 13].

Inne metody, takie jak krioterapia, brachyterapia, iniekcje donosowe fibryny czy leczenie hormonalne mają w leczeniu HHT znaczenie marginalne ze względu na ich małą skuteczność [19,20].

Piśmiennictwo

1. Sadick H, Sadick M, Gotte K, Naim R, Riedel F, Bran G. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: an update on clinic manifestations and diagnostic measures. *Wien Klin Wochenschr* 2006; 118: 72-80.
2. Ross DA, Jasmin B. Current trends in the diagnosis and management of Osler-Weber-Rendu Disease (hereditary hemorrhagic telangiectasia). *Curr Op Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 5: 191-196.
3. Bruzgielewicz A, Brożek-Mądra E, Osuch-Wójcikiewicz E, Bartoszewicz R, Niemczyk K. Trudności w leczeniu krwawień z nosa w chorobie Rendu-Oslera-Webera. *Otorynolaryngologia* 2006; 5: 97-102.
4. Wehner LE, Folz BJ, Argyriou L, Twelkemeyer S, Teske U, Geisthoff UW i wsp. Mutation analysis in hereditary haemorrhagic telangiectasia in Germany reveals 11 novel ENG and 12 novel ACVRL1/ALK1 mutations. *Clin Genet* 2006; 69: 239-245.
5. 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.
6. Plauchu H, Dupuis-Girod S. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Rev Prat* 2009; 59: 899-903.
7. Folz BJ, Wollstein AC, Lippert BM, Werner JA. Morphology and distribution of nasal telangiectasia in HHT-Patients with epistaxis. *Am J Rhinol* 2005; 19: 65-70.
8. Kostrzevska-Poczekaj M, Wróbel M, Rydzanicz M, Szyfter W, Szyfter K. Analiza uwarunkowań genetycznych wrodzonej naczyniakowości krwotocznej choroby Rendu-Oslera-Webera – doniesienie wstępne. *Otolaryngol Pol* 2008; 62: 700-704.
9. Mahoney EJ, Shapshay SM. New classification of nasal vasculature patterns in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Rhinol* 2006; 20: 87-90.
10. 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.
11. de Veldhuis EC, de Veldhuis AH, Van Dijk FS, Kwee ML, van Hagen JM, Baart JA i wsp. Rendu-Osler-Weber disease: update of medical and dental considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 105: 38-41.
12. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJ i wsp. Diagnostic criteria for hereditary haemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Genet* 2000; 91: 66-67.
13. Lund VJ, Howard DJ. Closure of the nasal cavities in the treatment of refractory hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Laryngol Otol* 1997; 11: 30-33.
14. Harvey RJ, Kanagalingam J, Lund VJ. The impact of septodermoplasty and potassium-titanyl-phosphate (KTP) laser therapy in the treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia – related epistaxis. *Am J Rhinol* 2008; 22: 182-187.
15. Kantor I, Winiarski M, Jurkiewicz D, Osiecki M, Brzozowski K. Zastosowanie superselektywnej embolizacji tętnicy szczękowej w leczeniu krwotoków w przebiegu choroby Rendu-Oslera-Webera. *Otolaryngol Pol* 2005; 59(2): 215-217.
16. Saunders W. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: effective treatment of epistaxis by septal dermoplasty. *Acta Otolaryngol* 1964; 58: 497-502.
17. Witwicka Z, Jegliński T. Dermoplastyka przegrody nosa w chorobie Rendu-Oslera. *Otolaryngol Pol* 1968; 22: 709-712.
18. Kłos A, Gołąbek W, Morshed K. Dermoplastyka jamy nosa w leczeniu nawrotowych krwawień z nosa w chorobie Rendu-Oslera-Webera. *Otolaryngol Pol* 2007; 61: 74-79.
19. Ligęziński A, Stankiewicz-Szymczak W, Kantor I, Chmurzyńska A. Krioterapia w leczeniu choroby Rendu i Oslera. *Lek Woj.* 1994; 1-2: 92-94.
20. Vase P. Estrogen treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia. A double-blind controlled clinical trial. *Acta Med Scand* 1981; 209: 393-396.